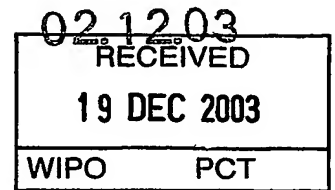


日 本 国 特 許 庁  
JAPAN PATENT OFFICE



別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日  
Date of Application: 2 0 0 2 年 1 0 月 1 1 日

出 願 番 号  
Application Number: 特 願 2 0 0 2 - 2 9 8 2 5 9  
[ST. 10/C]: [ J P 2 0 0 2 - 2 9 8 2 5 9 ]

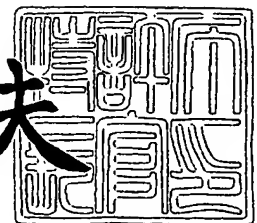
出 願 人  
Applicant(s): 大塚製薬株式会社

PRIORITY DOCUMENT  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH  
RULE 17.1(a) OR (b)

2 0 0 3 年 1 0 月 2 8 日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

今 井 康 夫



【書類名】 特許願  
【整理番号】 46102JP  
【提出日】 平成14年10月11日  
【あて先】 特許庁長官殿  
【国際特許分類】 C07D265/30

## 【発明者】

【住所又は居所】 徳島県徳島市城東町一丁目2-35

【氏名】 壺内 英継

## 【発明者】

【住所又は居所】 徳島県板野郡北島町鯛浜字西ノ須75-37コーポオカリナ208

【氏名】 佐々木 博文

## 【発明者】

【住所又は居所】 徳島県板野郡北島町中村字日開野29-1サンフラットB213

【氏名】 黒田 英明

## 【発明者】

【住所又は居所】 徳島県徳島市名東町三丁目89-4

【氏名】 糸谷 元宏

## 【発明者】

【住所又は居所】 徳島県板野郡藍住町徳命字元村146-11第一愛日ハイツ607

【氏名】 長谷川 武司

## 【発明者】

【住所又は居所】 徳島県徳島市川内町加賀須野463-30今切寮E-312

【氏名】 原口 佳和



## 【発明者】

【住所又は居所】 徳島県板野郡北島町江尻字夷ノ本 24-13

【氏名】 黒田 武志

## 【発明者】

【住所又は居所】 徳島県徳島市南島田町 2-89

【氏名】 松崎 敬之

## 【発明者】

【住所又は居所】 徳島県徳島市川内町金岡 5-2 ラ・フォーレ KAWAU  
CHIL07

【氏名】 田井 国憲

## 【発明者】

【住所又は居所】 徳島県板野郡松茂町笹木野字八山開拓 91-5

【氏名】 小松 眞

## 【発明者】

【住所又は居所】 徳島県鳴門市鳴門町高島北 418

【氏名】 松本 真

## 【発明者】

【住所又は居所】 徳島県鳴門市撫養町南浜字東浜 527-1 ダイアパレス  
鳴門 1401

【氏名】 橋詰 博之

## 【発明者】

【住所又は居所】 徳島県徳島市川内町沖島 422-1 グラン川内タワー 3  
15

【氏名】 富重 辰夫

## 【発明者】

【住所又は居所】 徳島県鳴門市撫養町立岩字芥原 1-13

【氏名】 清家 祐治

## 【発明者】

【住所又は居所】 徳島県徳島市北田宮2丁目9-6-306

【氏名】 川崎 昌則

## 【発明者】

【住所又は居所】 徳島県徳島市東新町2丁目20番地704

【氏名】 住田 卓美

## 【特許出願人】

【識別番号】 000206956

【氏名又は名称】 大塚製薬株式会社

## 【代理人】

【識別番号】 100065215

【弁理士】

【氏名又は名称】 三枝 英二

【電話番号】 06-6203-0941

## 【選任した代理人】

【識別番号】 100076510

【弁理士】

【氏名又は名称】 掛樋 悠路

## 【選任した代理人】

【識別番号】 100086427

【弁理士】

【氏名又は名称】 小原 健志

## 【選任した代理人】

【識別番号】 100090066

【弁理士】

【氏名又は名称】 中川 博司

## 【選任した代理人】

【識別番号】 100094101

【弁理士】

【氏名又は名称】 館 泰光

## 【選任した代理人】

【識別番号】 100099988

【弁理士】

【氏名又は名称】 斎藤 健治

## 【選任した代理人】

【識別番号】 100105821

【弁理士】

【氏名又は名称】 藤井 淳

## 【選任した代理人】

【識別番号】 100099911

【弁理士】

【氏名又は名称】 関 仁士

## 【選任した代理人】

【識別番号】 100108084

【弁理士】

【氏名又は名称】 中野 睦子

## 【手数料の表示】

【予納台帳番号】 001616

【納付金額】 21,000円

## 【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 9708032

【プルーフの要否】 要

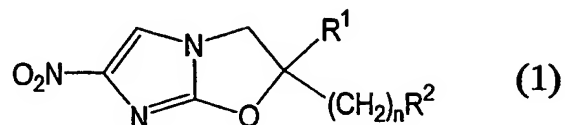
【書類名】 明細書

【発明の名称】 2, 3-ジヒドロ-6-ニトロイミダゾ[2, 1-b]オキサゾール化合物

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 一般式 (1)

【化 1】



で表される 2, 3-ジヒドロ-6-ニトロイミダゾ[2, 1-b]オキサゾール化合物、それらの光学活性体又はそれらの薬理学的に許容される塩：

〔式中、R<sup>1</sup>は水素原子又は C 1～6 アルキル基を示す。n は 0～6 の整数を示す。R<sup>2</sup>は下記一般式 (A)、(B)、(C)、(D)、(E)、(F) 又は (G) で表される基を示す。また、R<sup>1</sup>及び -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>R<sup>2</sup>は、隣接する炭素原子と共に窒素原子を介して互いに結合して下記一般式 (H) で表されるスピロ環を形成していてもよい。

一般式 (A) で表される基；



(式中、R<sup>3</sup>は

A1) 水素原子；

A2) C 1～6 アルキル基；

A3) C 1～6 アルコキシ-C 1～6 アルキル基；

A4) フェニル C 1～6 アルキル基（フェニル環上には、ベンジルオキシ基、ハロゲン置換もしくは未置換の C 1～6 アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換の C 1～6 アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも 1 種が置換していてもよい）；

A5) ビフェニル C 1～6 アルキル基；

A6) シンナミル基；

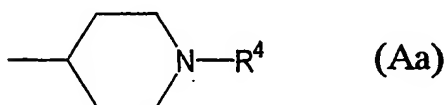
A7) メタンスルホニル基；

A8) メチル基が置換していてもよいベンゼンスルホニル基;

A9) C 1 ~ 6 アルカノイル基;

A10) 一般式 (Aa) で表される基;

【化 2】



(ここで  $R^4$  は、C 1 ~ 6 アルコキシカルボニル基; フェニル C 1 ~ 6 アルコキシカルボニル基 (フェニル環上には、ベンジルオキシ基、ハロゲン置換もしくは未置換の C 1 ~ 6 アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換の C 1 ~ 6 アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも 1 種が置換していてもよい) 又はフェニル C 1 ~ 6 アルキル基 (フェニル環上には、ベンジルオキシ基、ハロゲン置換もしくは未置換の C 1 ~ 6 アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換の C 1 ~ 6 アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも 1 種が置換していてもよい) を示す。)

A11) ビフェニリル C 1 ~ 6 アルコキシカルボニル基;

A12) 2 - (2 - オキソ - 3 - ベンゾオキサゾリル) エチル基;

A13) 2 - ベンゾオキサゾリル基;

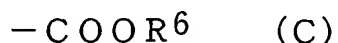
A14) 2 - フェニル - 5 - メチル - 4 - オキサゾリルメチル基;

一般式 (B) で表される基;



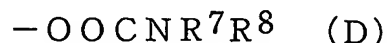
(式中、 $R^5$  は、5 - (1H) - テトラゾリル基 (1 位が C 1 ~ 6 アルキル基又はハロゲン置換もしくは未置換のフェニル基で置換していてもよい) 又は 2 - ベンゾオキサゾリル基を示す)、

一般式 (C) で表される基;



(式中、 $R^6$  は C 1 ~ 6 アルキル基を示す。)

一般式 (D) で表されるカルバモイルオキシ基;



(式中、 $R^7$ 及び $R^8$ は、同一又は異なって、

D1) 水素原子；

D2) C 1～8 アルキル基；

D3) ハロゲン置換 C 1～6 アルキル基；

D4) C 1～6 のアルコキシカルボニル—C 1～6 アルキル基；

D5) C 5～8 のシクロアルキル基；

D6) フェニル C 1～6 アルキル基（フェニル環上には、ハロゲン、ハロゲン置換もしくは未置換の C 1～6 アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換の C 1～6 アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも 1 種が置換していてもよい）；

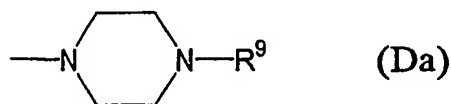
D7) フェニル基（フェニル環上には、ハロゲン、ハロゲン置換もしくは未置換の C 1～6 アルキル基、ハロゲン置換もしくは未置換の C 1～6 アルコキシ基、C 1～6 アルカノイル基、カルボキシ基、C 1～6 アルコキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、カルバモイル基、C 1～6 アルキルカルバモイル基、アミノスルホニル基及びモルホリノ基からなる群より選ばれた基が 1～3 個置換していてもよい）；

D8) 1-ナフチル基；

D9) 4-ピリジル基；

D10)  $R^7$ 及び $R^8$ は、隣接する N 原子と共に、他のヘテロ原子もしくは炭素原子を介し又は介することなく互いに結合して下記(D10-1)～(D10-3)に示す飽和複素環基又は下記(D10-4)～(D10-7)に示すベンゼン縮合複素環基を形成していてもよい。(D10-1) 一般式 (Da) で示されるピペラジニル基；

【化 3】



(ここで  $R^9$  は

(Da1) 水素原子；

(Da2) C 1～6 アルキル基；

(Da3) フェニル C 1～6 アルキル基 (フェニル環上には、ハロゲン、ハロゲン置換もしくは未置換の C 1～6 アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換の C 1～6 アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも 1 種が置換していてもよい) ;

(Da4) フェニル基 (フェニル環上にハロゲン、ハロゲン置換もしくは未置換の C 1～6 アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換の C 1～6 アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも 1 種が置換していてもよい) ;

(Da5) C 1～6 アルコキシカルボニル基 ;

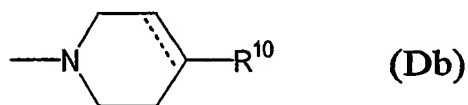
(Da6) フェニル C 1～6 アルコキシカルボニル基 (フェニル環上にハロゲン、ハロゲン置換もしくは未置換の C 1～6 アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換の C 1～6 アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも 1 種が置換していてもよい) ;

(Da7) 4-トリフルオロメチルシンナミルオキシカルボニル基 ; 又は

(Da8) 4-トリフルオロメチルベンジリデンアミノ基を示す。)

(D10-2) 一般式 (D b) で示される基 ;

【化 4】



(式中、点線は二重結合であってもよいことを示す。R<sup>10</sup>は

(Db1) 水素原子 ;

(Db2) フェニル基 (フェニル環上にハロゲン、ハロゲン置換もしくは未置換の C 1～6 アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換の C 1～6 アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも 1 種が置換していてもよい) ;

(Db3) フェノキシ基 (フェニル環上にハロゲン置換もしくは未置換の C 1～6 アルキル基の少なくとも 1 種が置換していてもよい) ; 又は

(Db4) フェニルアミノ基 (フェニル環上にハロゲン置換もしくは未置換の C 1～6 アルキル基の少なくとも 1 種が置換していてもよい) を示す。)

(D10-3) モルホリノ基 ;

(D10-4) ハロゲン置換もしくは未置換の 1-インドリニル基；

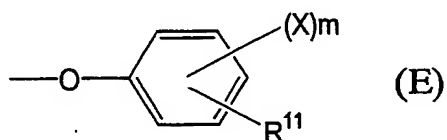
(D10-5) ハロゲン置換もしくは未置換の 2-イソインドリニル基；

(D10-6) ハロゲン置換もしくは未置換の 1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-キノリニル基；

(D10-7) ハロゲン置換もしくは未置換の 1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2-イソキノリニル基を示す。)

一般式 (E) で表されるフェノキシ基；

【化 5】



(式中、X はハロゲン原子を示す。m は 0 ～ 3 の整数を示す。R<sup>11</sup> は

E1) 水素原子；

E2) ハロゲン置換もしくは未置換の C 1 ～ 6 アルキル基；

E3) ハロゲン置換もしくは未置換の C 1 ～ 6 アルコキシ基；

E4) モルホリノ基；

E5) チオモルホリノ基；

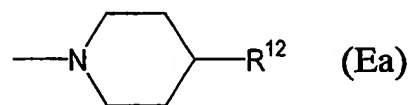
E6) S-オキシドチオモルホリノ基；

E7) 1-イミダゾリル基；

E8) 1-トリアゾリル基；

E9) 一般式 (E a) で示されるピペリジニル基；

【化 6】



(式中、R<sup>12</sup> は

(Ea1) 水素原子；

(Ea2) C 1 ～ 6 アルコキシカルボニル基；又は

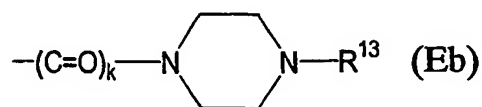
(Ea3) フェノキシ基（フェニル環上には、ハロゲン、シアノ基、ハロゲン置換



もしくは未置換の C 1～6 アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換の C 1～6 アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも 1 種が置換していてもよい) を示す。)

E10) 式 (E b) で表される基:

【化 7】



(式中、k は 0 又は 1 を示す。R<sup>13</sup> は

(Eb1) 水素原子;

(Eb2) C 1～6 アルキル基;

(Eb3) フェニル C 1～6 アルキル基 (フェニル環上には、ハロゲン、シアノ基、ハロゲン置換もしくは未置換の C 1～6 アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換の C 1～6 アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも 1 種が置換していてもよい) ;

(Eb4) フェニル基 (フェニル環上には、ハロゲン、シアノ基、ハロゲン置換もしくは未置換の C 1～6 アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換の C 1～6 アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも 1 種が置換していてもよい) ;

(Eb5) C 1～6 アルカノイル基;

(Eb6) フェニル C 2～6 アルカノイル基 (フェニル環上には、ハロゲン、ハロゲン置換もしくは未置換の C 1～6 アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換の C 1～6 アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも 1 種が置換していてもよい) ;

(Eb7) ベンゾイル基 (フェニル環上には、ハロゲン、ハロゲン置換もしくは未置換の C 1～6 アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換の C 1～6 アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも 1 種が置換していてもよい) ;

(Eb8) C 1～8 のアルコキシカルボニル基 (アルコキシ基上には、ハロゲン、ジ (C 1～6 アルキル) アミノ基及び C 1～6 アルコキシ基からなる群より選ばれ

た基の少なくとも 1 種が置換していてもよい) ;

(Eb9) フェニル C 1 ~ 6 アルコキシカルボニル基 (フェニル環上には、ハロゲン、ハロゲン置換もしくは未置換の C 1 ~ 6 アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換の C 1 ~ 6 アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも 1 種が置換していてもよい) ;

(Eb10) フェニル C 3 ~ 6 アルケニルオキシカルボニル基 (フェニル環上には、ハロゲン、ハロゲン置換もしくは未置換の C 1 ~ 6 アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換の C 1 ~ 6 アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも 1 種が置換していてもよい) ;

(Eb11) フェノキシカルボニル基 (フェニル環上には、ハロゲン、ハロゲン置換もしくは未置換の C 1 ~ 6 アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換の C 1 ~ 6 アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも 1 種が置換していてもよい) ;

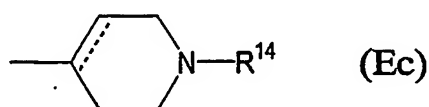
(Eb12) フェニル C 1 ~ 6 アルキルカルバモイル基 (フェニル環上には、ハロゲン、ハロゲン置換もしくは未置換の C 1 ~ 6 アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換の C 1 ~ 6 アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも 1 種が置換していてもよい) ;

(Eb13) フェニルカルバモイル基 (フェニル環上には、ハロゲン、ハロゲン置換もしくは未置換の C 1 ~ 6 アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換の C 1 ~ 6 アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも 1 種が置換していてもよい) ; 又は

(Eb14) ベンゼン環上にハロゲンが置換していてもよい 2-ベンゾフラニルメチルオキシカルボニル基を示す。)

E11) 一般式 (E c) で表される基:

【化 8】



(式中、点線は二重結合であってもよいことを示す。R<sup>14</sup>は

(Ec1) 水素原子；

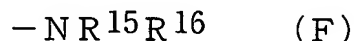
(Ec2) C 1～6 アルキル基；

(Ec3) フェニル C 1～6 アルキル基（フェニル環上には、ハロゲン、ハロゲン置換もしくは未置換の C 1～6 アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換の C 1～6 アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも 1 種が置換していてもよい）；

(Ec4) C 1～8 のアルコキシカルボニル基；又は

(Ec5) フェニル C 1～6 アルコキシカルボニル基（フェニル環上には、ハロゲン、ハロゲン置換もしくは未置換の C 1～6 アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換の C 1～6 アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも 1 種が置換していてもよい）を示す。）

一般式 (F) で表される基：



〔式中、R<sup>15</sup>及び R<sup>16</sup>は、同一又は異なって

F1) 水素原子；

F2) C 1～6 アルキル基；

F3) フェニル C 1～6 アルキル基（フェニル環上には、ハロゲン、ハロゲン置換もしくは未置換の C 1～6 アルキル基、ハロゲン置換もしくは未置換の C 1～6 アルコキシ基及びジメチルアミノ基からなる群より選ばれた基の少なくとも 1 種が置換していてもよい）；

F4) フェノキシ C 1～6 アルキル基（フェニル環上には、ハロゲン、ハロゲン置換もしくは未置換の C 1～6 アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換の C 1～6 アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも 1 種が置換していてもよい）；

F5) N-メチルアミノ C 1～6 アルキル基（N位には、C 1～6 アルコキシカルボニル基或いはフェニル環上にハロゲン及びハロゲン置換もしくは未置換の C 1～6 アルキル基からなる群より選ばれた基の少なくとも 1 種が置換していてもよいフェニル基が置換してもよい）；

F6) フェニル基（フェニル環上にハロゲン及び C 1～6 アルコキシカルボニル基

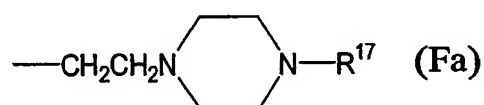
からなる群より選ばれた基の少なくとも 1 種が置換していてもよい) ;

F7) C 1 ~ 6 アルコキシカルボニル基 ;

F8) フェニル C 1 ~ 6 アルコキシカルボニル基 (フェニル環上には、ハロゲン、ハロゲン置換もしくは未置換の C 1 ~ 6 アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換の C 1 ~ 6 アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも 1 種が置換していてもよい) ;

F9) 一般式 (F a) で表される 4 - 置換 - 1 - ピペラジニルエチル基 ;

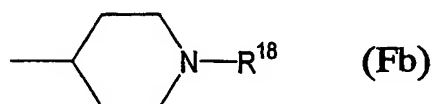
【化 9】



(ここで、R<sup>17</sup>は C 1 ~ 6 アルコキシカルボニル基、フェニル C 1 ~ 6 アルコキシカルボニル基 (フェニル環上には、ハロゲン、シアノ基、ハロゲン置換もしくは未置換の C 1 ~ 6 アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換の C 1 ~ 6 アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも 1 種が置換していてもよい)、フェニル C 1 ~ 6 アルキル基 (フェニル環上には、ハロゲン及びハロゲン置換もしくは未置換の C 1 ~ 6 アルキル基からなる群より選ばれた基の少なくとも 1 種が置換していてもよい) 又はフェニル基 (フェニル環上には、ハロゲン、シアノ基、ハロゲン置換もしくは未置換の C 1 ~ 6 アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換の C 1 ~ 6 アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも 1 種が置換していてもよい) を示す。

F10) 一般式 (F b) で表される 1 - 置換 - 4 - ピペリジニル基 ;

【化 10】



(ここで R<sup>18</sup>は、C 1 ~ 6 アルコキシカルボニル基 ; フェニル C 1 ~ 6 アルコキシカルボニル基 (フェニル環上には、ハロゲン、ハロゲン置換もしくは未置換の C 1 ~ 6 アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換の C 1 ~ 6 アルコキシ基が

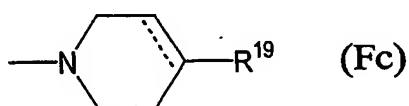
らなる群より選ばれた基の少なくとも 1 種が置換していてもよい) ; 又はフェニル基 (フェニル環上には、ハロゲン、シアノ基、ハロゲン置換もしくは未置換の C 1 ~ 6 アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換の C 1 ~ 6 アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも 1 種が置換していてもよい) を示す。) 、  
又は

F11) 2 - [ 4 - ( 4 - トリフルオロメチルフェノキシ ) - 1 - ピペリジニル ]  
エチル基を示す。

F12) 更に、R<sup>15</sup>及びR<sup>16</sup>は、これらが隣接する窒素原子と共に他のヘテロ原子  
もしくは炭素原子を介しもしくは介することなく互いに結合して下記F12-1) ~ F1  
2-10) に示す複素環を形成していてもよい。

F12-1) 一般式 (Fc) で表される基

【化 1 1】



(ここで点線は二重結合であってもよいことを示す。R<sup>19</sup>は

(Fc1) C 1 ~ 6 アルキル基 ;

(Fc2) フェニル C 1 ~ 6 アルキル基 (フェニル環上には、ハロゲン、ハロゲン  
置換もしくは未置換の C 1 ~ 6 アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換の C  
1 ~ 6 アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも 1 種が置換していて  
もよい) ;

(Fc3) フェニル基 (フェニル環上には、ハロゲン、ハロゲン置換もしくは未置  
換の C 1 ~ 6 アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換の C 1 ~ 6 アルコキシ  
基からなる群より選ばれた基の少なくとも 1 種が置換していてもよい) ;

(Fc4) フェニル C 1 ~ 6 アルコキシ基 (フェニル環上には、ハロゲン、ハロゲ  
ン置換もしくは未置換の C 1 ~ 6 アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換の  
C 1 ~ 6 アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも 1 種が置換してい  
てもよい) ;

(Fc5) 4 - ビフェニル C 1 ~ 6 アルコキシ基 ;

(Fc6) フェニル環上にハロゲンが置換していてもよいフェニル C 3～6 アルケニルオキシ基；

(Fc7) フェノキシ基（フェニル環上には、ハロゲン、シアノ基、ハロゲン置換もしくは未置換の C 1～6 アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換の C 1～6 アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも 1 種が置換していてもよい）；

(Fc8) ベンゾイル基（フェニル環上には、ハロゲン、ハロゲン置換もしくは未置換の C 1～6 アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換の C 1～6 アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも 1 種が置換していてもよい）；

(Fc9) C 1～6 アルコキシカルボニル基；

(Fc10) フェニル C 1～6 アルコキシカルボニル基（フェニル環上には、ハロゲン置換もしくは未置換の C 1～6 アルコキシ基の少なくとも 1 種が置換していてもよい）；

(Fc11) フェニル環上にハロゲンが置換していてもよいフェニル C 1～6 アルキルカルバモイル基；

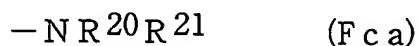
(Fc12) フェニル環上にハロゲンが置換していてもよいフェニルカルバモイル基；

(Fc13) フェニルチオ基（フェニル環上には、ハロゲン置換もしくは未置換の C 1～6 アルコキシ基の少なくとも 1 種が置換していてもよい）；

(Fc14) フェニルスルホキシド基（フェニル環上には、ハロゲン置換もしくは未置換の C 1～6 アルコキシ基の少なくとも 1 種が置換していてもよい）；

(Fc15) ピリジルメトキシ基；又は

(Fc16) 式 (Fca) で表される基：



[式中、 $R^{20}$ 及び $R^{21}$ は、各々

(Fca1) 水素原子；

(Fca2) C 1～6 アルキル基；

(Fca3) フェニル C 1～6 アルキル基（フェニル環上には、ハロゲン、ハロゲン置換もしくは未置換の C 1～6 アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換の

C 1～6 アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも 1 種が置換していてもよい) ;

(Fca4) フェニル基 (フェニル環上には、ハロゲン、シアノ基、ハロゲン置換もしくは未置換の C 1～6 アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換の C 1～6 アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも 1 種が置換していてもよい) ;

(Fca5) C 1～6 アルカノイル基 ;

(Fca6) フェニル環上にハロゲンが置換していてもよいフェニルアセチル基 ;

(Fca7) ベンゾイル基 (フェニル環上には、ハロゲン、ハロゲン置換もしくは未置換の C 1～6 アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換の C 1～6 アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも 1 種が置換していてもよい) ;

(Fca8) C 1～6 アルコキシカルボニル基 ;

(Fca9) フェニル C 1～6 アルコキシカルボニル基 (フェニル環上には、ハロゲン、ハロゲン置換もしくは未置換の C 1～6 アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換の C 1～6 アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも 1 種が置換していてもよい) ;

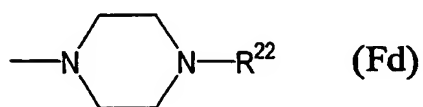
(Fca10) フェニルカルバモイル基 (フェニル環上には、ハロゲン置換もしくは未置換の C 1～6 アルキル基の少なくとも 1 種が置換していてもよい) ; 又は

(Fca11) 1-(4-トリフルオロメチルフェニル)-4-ピペリジニルオキシカルボニル基を示す。

(Fca12) R<sup>20</sup>及びR<sup>21</sup>は、隣接する窒素を介してピペリジン環を形成してもよい。)を示す。]

F12-2) 一般式 (F d) で表される 4-置換-1-ピペラジニル基 ;

【化 1 2】



(式中、R<sup>22</sup>は

(Fd1) 水素原子 ;

- (Fd2) C 1 ～ 6 アルキル基；
- (Fd3) C 5 ～ 8 のシクロアルキル基；
- (Fd4) C 5 ～ 8 のシクロアルキル-C 1 ～ 6 アルキル基；
- (Fd5) C 1 ～ 6 アルコキシカルボニル-C 1 ～ 6 アルキル基；
- (Fd6) シンナミル基；
- (Fd7) フェニル C 1 ～ 6 アルキル基（フェニル環上には、ハロゲン；シアノ基；ハロゲン置換もしくは未置換の C 1 ～ 6 アルキル基；シクロヘキシル基；ハロゲン置換もしくは未置換の C 1 ～ 6 アルコキシ基；ジメチルアミノ基；C 1 ～ 6 アルコキシカルボニル基；フェノキシ基；フェニル C 1 ～ 6 アルキル基；スチリル基；3-ピリジル基；1-イミダゾリル基及び1-ピペリジノ基からなる群より選ばれた基が1～3個置換していてもよい）；
- (Fd8) ビフェニルメチル基（フェニル環上には、ハロゲン、ハロゲン置換もしくは未置換の C 1 ～ 6 アルキル基、ハロゲン置換もしくは未置換の C 1 ～ 6 アルコキシ基及びジメチルアミノ基からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換していてもよい）；
- (Fd9) 1-又は2-ナフチルメチル基；
- (Fd10) フェニル基（フェニル環上には、ハロゲン、シアノ基、ジメチルアミノ基、ハロゲン置換もしくは未置換の C 1 ～ 6 アルキル基、ハロゲン置換もしくは未置換の C 1 ～ 6 アルコキシ基、C 1 ～ 6 アルコキシカルボニル基及びカルボキシル基からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換していてもよい）；
- (Fd11) ビフェニル基（フェニル環上には、ハロゲン置換もしくは未置換の C 1 ～ 6 アルキル基からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換していてもよい）；
- (Fd12) アミノ基、C 1 ～ 6 アルコキシカルボニル基が置換したアミノ基、ベンジルアミノ基、トリフルオロメチルベンジルアミノ基又はフェニルアミノ基（フェニル環上にはハロゲン置換もしくは未置換の C 1 ～ 6 アルキル基及びハロゲンからなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換していてもよい）；
- (Fd13) 4-クロロベンゾイルメチル基、
- (Fd14) フェニルカルバモイルメチル基（フェニル環上には、ハロゲン置換もし



くは未置換の C 1 ～ 6 アルキル基の少なくとも 1 種が置換していてもよい) ;

(Fd15) 4-又は 5-チアゾリルメチル基 (チアゾール環上には、ハロゲン置換もしくは未置換のフェニル基及び C 1 ～ 6 アルキル基からなる群より選ばれた基の少なくとも 1 種が置換していてもよい) ;

(Fd16) 4-オキサゾリルメチル基 (オキサゾール環上には、ハロゲン置換もしくは未置換のフェニル基及び C 1 ～ 6 アルキル基からなる群より選ばれた基の少なくとも 1 種が置換していてもよい) ;

(Fd17) 2-インドリルメチル基 ;

(Fd18) 2-フリルメチル基 (フラン環上には、ハロゲン置換もしくは未置換のフェニル基の少なくとも 1 種が置換していてもよい) ;

(Fd19) 4-又は 5-イミダゾリルメチル基 (イミダゾール環上には、フェニル基が置換していてもよい) ;

(Fd20) 2-キノリルメチル基 ;

(Fd21) 5-(1H)-テトラゾリル基 (テトラゾリン環の 1 位には、フェニル基が置換していてもよい) ;

(Fd22) フェニル基が置換していてもよい 2-又は 4-ピリミジル基 ;

(Fd23) 2-, 3-又は 4-ピリジル基 ;

(Fd24) 2-ベンゾオキサゾリル基 ;

(Fd25) 2-ベンゾチアゾリル基 ;

(Fd26) 2-オキソ-3-ベンゾオキサゾリル-C 1 ～ 6 アルキル基 ;

(Fd27) フェニル環上にハロゲンが置換していてもよいフェノキシ C 2 ～ 6 アルカノイル基 ;

(Fd28) フェニル環上にハロゲンが置換していてもよいフェニルチオ C 2 ～ 6 アルカノイル基 ;

(Fd29) フェニル C 2 ～ 6 アルカノイル基 (フェニル環上には、ハロゲン、ハロゲン置換もしくは未置換の C 1 ～ 6 アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換の C 1 ～ 6 アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも 1 種が置換していてもよい) ;

(Fd30) ベンゾイル基 (フェニル環上には、ハロゲン、ハロゲン置換もしくは未

置換の C 1 ～ 6 アルキル基、ハロゲン置換もしくは未置換の C 1 ～ 6 アルコキシ基及び C 1 ～ 6 アルキルアミノ基からなる群より選ばれた基の少なくとも 1 種が置換していてもよい) ;

(Fd31) 4-ビフェニルカルボニル基 ;

(Fd32) 2-, 3-, 又は 4-ピリジルカルボニル基 ;

(Fd33) フェニル環上にハロゲンが置換していてもよいシンナモイル基 ;

(Fd34) フェニル環上にハロゲンが置換していてもよいフェニル C 1 ～ 6 アルキルスルホニル基 ;

(Fd35) ベンゼンスルホニル基 (ベンゼン環上には、塩素原子及びメチル基からなる群より選ばれた基の少なくとも 1 種が置換していてもよい) ;

(Fd36) 一般式 (Fda) で表される基 :



(式中 R<sup>23</sup>は

(Fda1) ハロゲン置換もしくは未置換の C 1 ～ 8 のアルキル基 ;

(Fda2) C 5 ～ 8 シクロアルキル基 ;

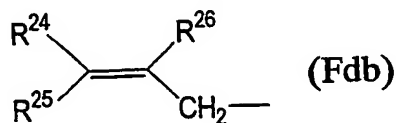
(Fda3) C 5 ～ 8 シクロアルキル-C 1 ～ 6 アルキル基 ;

(Fda4) C 1 ～ 6 アルコキシ-C 1 ～ 6 アルキル基 ;

(Fda5) C 1 ～ 6 アルキルアミノ-C 1 ～ 6 アルキル基 ;

(Fda6) 一般式 (Fdb) で表される基

【化 1 3】



(ここで R<sup>24</sup>、R<sup>25</sup>及び R<sup>26</sup>は、各々水素原子 ; C 1 ～ 6 アルキル基 ; フェニル基 (フェニル環上には、ハロゲン、ハロゲン置換もしくは未置換の C 1 ～ 6 アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換の C 1 ～ 6 アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも 1 種が置換していてもよい) を示す。)、

(Fda7) フェニル C 1 ～ 6 アルキル基 (フェニル環上には、ハロゲン、ハロゲン置換もしくは未置換の C 1 ～ 6 アルキル基、ハロゲン置換もしくは未置換の C

1～6 アルコキシ基、ハロゲン置換もしくは未置換の C 1～6 アルキルチオ基、フェニル C 1～6 アルコキシ基、ヒドロキシ基、メチルスルフィニル基、メタンスルホニル基、メタンスルホニルオキシ基、シアノ基、アセチル基、ベンゾイル基、 $\alpha$ 、 $\alpha$ -ジメトキシベンジル基、アミノ基、ニトロ基、カルバモイル基、アセチルアミノ基、C 1～6 アルコキシカルボニル基、C 1～6 アルキルアミノカルボニル基、C 1～6 アルコキシカルボニルアミノ基、トリ C 1～6 アルキルシロキシ基、ピリル基、テトラヒドロピラニルオキシ基及び 1-イミダゾリル基からなる群より選ばれた基が 1～5 個置換していてもよい) ;

(Fda8) ビフェニル C 1～6 アルキル基;

(Fda9) ベンズヒドリル基 (ベンゼン環上には、ハロゲン、トリフルオロメチル基及びトリフルオロメトキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも 1 種が置換していてもよい) ;

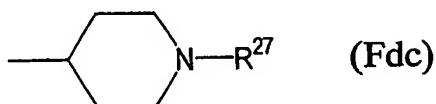
(Fda10) フェノキシ C 1～6 アルキル基 (フェニル環上には、ハロゲン、ハロゲン置換もしくは未置換の C 1～6 アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換の C 1～6 アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも 1 種が置換していてもよい) ;

(Fda11) 3-(4-トリフルオロメチル) フェニル-2-プロピニル基;

(Fda12) 2-, 3-, 又は 4-ピリジルメチル基;

(Fda13) 一般式 (Fdc) で表される基

【化 1 4】



(ここで R<sup>27</sup> は、フェニル基 (フェニル環上には、ハロゲン、シアノ基、ハロゲン置換もしくは未置換の C 1～6 アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換の C 1～6 アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも 1 種が置換していてもよい) ; フェニル C 1～6 アルキル基 (フェニル環上には、ハロゲン、ハロゲン置換もしくは未置換の C 1～6 アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換の C 1～6 アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも 1 種が置換して

いてもよい) ; 又はベンゾイル基 (フェニル環上には、ハロゲン、ハロゲン置換もしくは未置換の C 1 ~ 6 アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換の C 1 ~ 6 アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも 1 種が置換していてもよい) を示す。)、

(Fda14) 1-ピペリジノエチル基 (ピペリジン環の 4 位に 4-トリフルオロメチルフェノキシ基が置換していてもよい) ;

(Fda15) N-メチル-N-(4-トリフルオロメトキシ) フェニルアミノエチル基 ;

(Fda16) 4-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-1, 2, 3, 6-テトラヒドロ-1-ピリジニルエチル基 ;

(Fda17) 1-又は 2-ナフチルメチル基 ;

(Fda18) 1-, 2-, 3-, 4-, 又は 9-フルオレニルメチル基 ;

(Fda19) 2-, 3-, 又は 4-ピリジルメチル基 ;

(Fda20) 2-フリルメチル基 (フラン環の 4 位にハロゲン置換もしくは未置換のフェニル基が置換していてもよい) ;

(Fda21) 3-チエニルメチル基 ;

(Fda22) 4-オキサゾリルメチル基 (オキサゾリン環の 2 位にハロゲン又はクロロフェニル基が置換していてもよい) ;

(Fda23) ハロゲンが置換していてもよい 4-チアゾリルメチル基 ;

(Fda24) 5-オキサジアゾリルメチル基 (オキサジアゾリン環の 2 位にハロゲン置換もしくは未置換のフェニル基が置換していてもよい) ;

(Fda25) 3-ピラゾリルメチル基 (ピラゾリン環の 1 位にハロゲン置換もしくは未置換のフェニル基が置換していてもよい) ;

(Fda26) 2-又は 3-ベンゾチオフェニルメチル基 (ハロゲン及びハロゲン置換もしくは未置換の C 1 ~ 6 アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも 1 種がベンゼン環上に置換していてもよい) ;

(Fda27) ベンゼン環上にハロゲンが置換していてもよいベンゾオキサゾール-2-イルメチル基 ;

(Fda28) ハロゲンが置換していてもよい 2-チエニルメチル基 ;

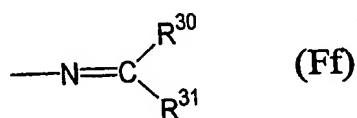
- (Fda29) 2-ベンゾチアゾリルメチル基；
- (Fda30) 2-(5-クロロ)ベンゾフラニルメチル基；
- (Fda31) 3,3-ジメチル-2-オキソ-5-インドリルメチル基（インドリン環の1位にC1～6アルキル基が置換していてもよい）；
- (Fda32) 2-オキソ-6-ベンゾオキサゾリルメチル基（ベンゾオキサゾリン環の1位にC1～6アルキル基が置換していてもよい）；
- (Fda33) 7-クロメニルメチル基；
- (Fda34) 2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロ-6-キノリルメチル基（キノリン環の1位にC1～6アルキル基が置換していてもよい）；
- (Fda35) 5-チアゾリルメチル基（チアゾール環上には、ハロゲン置換もしくは未置換のフェニル基及びC1～6アルキル基からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換していてもよい）；又は
- (Fda36) 5-(1H)-テトラゾリルC1～6アルキル基（テトラゾリン環の1位にハロゲン置換もしくは未置換のフェニル基及びC1～6アルキル基からなる群より選ばれた基が置換していてもよい）を示す。）
- (Fd37) 一般式 (Fe) で表される基：
- $$-Z-NR^{28}R^{29} \quad (Fe)$$
- (式中、Zは-C=O又は-C=Sを示す。R<sup>28</sup>及びR<sup>29</sup>は、同一又は異なって
- (Fe1) 水素原子；
- (Fe2) C1～6アルキル基；
- (Fe3) C5～8シクロアルキル基；
- (Fe4) フェニルC1～6アルキル基（フェニル環上には、ハロゲン、ハロゲン置換もしくは未置換のC1～6アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換のC1～6アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換していてもよい）；
- (Fe5) フェニルC2～6アルケニル基（フェニル環上には、ハロゲン、ハロゲン置換もしくは未置換のC1～6アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換のC1～6アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換していてもよい）；又は

(Fe6) フェニル基（フェニル環上には、ハロゲン、ハロゲン置換もしくは未置換のC 1～6 アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換のC 1～6 アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換していてもよい）を示す。

(Fe7) 或いは、R<sup>28</sup>及びR<sup>29</sup>は、隣接する窒素原子と共に他の炭素原子を介して互いに結合してピペリジン環又は1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン環を形成してもよい。該ピペリジン環及び1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン環の4位には、フェニル基が置換してもよく、該フェニル基にはハロゲン及びハロゲン置換もしくは未置換のC 1～6 アルキル基からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換していてもよい。)を示す。)

(Fd38) 一般式 (Ff) で表される基:

【化15】



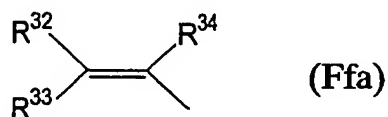
(式中、R<sup>30</sup>は水素原子又はC 1～6 低級アルキル基を示す。R<sup>31</sup>は

(Ff1) C 5～8 シクロアルキル基;

(Ff2) C 5～8 シクロアルケニル基;

(Ff3) 一般式 (Ffa) で表される基;

【化16】



(ここで、R<sup>32</sup>、R<sup>33</sup>及びR<sup>34</sup>は、各々水素原子; C 1～6 アルキル基; フェニル基（フェニル環上には、ハロゲン、ハロゲン置換もしくは未置換のC 1～6 アルキル基、ハロゲン置換もしくは未置換のC 1～6 アルコキシ基、メチレンジオキシ基、メタンスルホニル基、ハロゲン置換もしくは未置換のC 1～6 アルキルチオ基、ニトロ基及びアセチルアミノ基からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が1～5個置換していてもよい）; 2-ベンゾフラニル基（ベンゼン環上には、ハロゲン、ハロゲン置換もしくは未置換のC 1～6 アルキル基及びハロゲ

ン置換もしくは未置換のC 1～6 アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換していてもよい) ; 4-ビフェニル基; 4-クロロフェニル基が置換していてもよい2-フリル基; 又は2-(4-クロロフェニル)-4-チアゾリル基を示す。)

(Ff4) フェニル基 (フェニル環上には、ハロゲン; ハロゲン置換もしくは未置換のC 1～6 アルキル基; C 5～8 シクロアルキル基; ヒドロキシ基; ハロゲン置換もしくは未置換のC 1～8 のアルコキシ基; C 5～8 シクロアルコキシ基; メチレンジオキシ基; エチレンジオキシ基; シアノ基; ニトロ基; シンナミル基; C 1～6 アルカノイルオキシ基; C 1～6 アルカノイルアミノ基; メタンスルホニルアミノ基; フェニルC 1～6 アルコキシ基; フェノキシ基; ジ (C 1～6 アルキル) アミノ基; ジフェニルアミノ基; ジ (C 1～6 アルキル) アミノアルコキシ基; メトキシカルボニル基; C 1～6 アルコキシカルボニルC 1～6 アルコキシ基; C 1～6 アルキルチオ基; ピリル基; 1-イミダゾリル基; ピペリジノ基; モルホリノ基; ピロリジニル基; 2-チエニル基; 2-ベンゾフラニル基; 1位がC 1～6 アルキル基、フェニルC 1～6 アルキル基、ベンゾイル基及びC 1～6 アルキル基置換ベンゾイル基からなる群より選ばれた基で置換していてもよい4-ピペラジニル基; ベンゼン環上にC 1～6 アルコキシ基が置換していてもよい2-オキソ-3-キノリル基; 4-(カルボスチリルー1-イル) ピペリジニルー1-カルボニル基及びトリアゾール基からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換していてもよい) ;

(Ff5) ハロゲン、ハロゲン置換もしくは未置換のC 1～6 アルコキシ基又はジメチルアミノ基が置換した1-又は2-ナフチル基;

(Ff6) 3-又は4-ビフェニル基 (ビフェニル環上には、ハロゲン、ハロゲン置換もしくは未置換のC 1～9 アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換のC 1～6 アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換していてもよい) ;

(Ff7) 2-フルオレニル基; 3-ピレニル基;

(Ff8) 2-ベンゾフラニル基 (ベンゼン環上には、ハロゲン、ハロゲン置換もしくは未置換のC 1～6 アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換のC 1～6 ア

ルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも 1 種が置換していてもよい) ;

(Ff9) 2-又は 3-ベンゾチオフェニル基 (ベンゼン環上には、ハロゲン、ハロゲン置換もしくは未置換の C 1~6 アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換の C 1~6 アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも 1 種が置換していてもよく、チオフェン環の 3 位又は 2 位が C 1~6 アルキル基で置換していてもよい) ;

(Ff10) 2、3、又は 4-ピリジル基 (これらのピリジル基上には、ハロゲン、ハロゲン置換もしくは未置換の C 1~6 アルキル基、フェニル基 (フェニル環上には、ハロゲン、ハロゲン置換もしくは未置換の C 1~6 アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換の C 1~6 アルコキシ基からなる群より選ばれた基が 1~2 個置換していてもよい)、2-フリル基、3-フリル基、2-チエニル基及び 3-チエニル基からなる群より選ばれた基の少なくとも 1 種が置換していてもよい。) ;

(Ff11) 2 又は 3-フリル基 (これらフラン環上には、C 1~6 のアルキル基、ニトロ基及びフェニル基 (フェニル環上には、ハロゲン、ハロゲン置換もしくは未置換の C 1~6 アルキル基、ハロゲン置換もしくは未置換の C 1~6 アルコキシ基及びニトロ基からなる群より選ばれた基が 1~3 個置換していてもよい) からなる群より選ばれた基が 1~3 個置換していてもよい) ;

(Ff12) 2-(2-メトキシフェニル)ベンゾチアゾール-5-イル基;

(Ff13) 2-チエニル基; 3-チエニル基; 4-ブromo-2-チエニル基; 5-クロロ-2-チエニル基; 5-エチル-2-チエニル基; 3-メチル-2-チエニル基、5-ニトロ-2-チエニル基; 5-(1-メチル-3-トリフルオロメチル-5-ピラゾリル)-2-チエニル基; 5-(1-メチル-5-トリフルオロメチル-3-ピラゾリル)-2-チエニル基; 2, 2'-ビチエン-5-イル基; 5'-ブromo-2, 2'-ビチエン-5-イル基、

(Ff14) 1-(4-メチルベンゼンスルホニル)インドール-3-イル基; 1-ベンジルインドール-3-イル基; 6-メトキシカルボニルインドール-3-イル基; 2-フェニルインドール-3-イル基;



(Ff15) 1-(3-トリフルオロメチル)フェニル-2,5-ジメチル-3-ピリル基;

(Ff16) 6-クマリル基;

(Ff17) 2-(2-チエニル)-5-ベンゾイミダゾリル基; 6-ベンゾイミダゾリル基;

(Ff18) 2-(4-クロロフェニル)-4-オキサゾリル基;

(Ff19) 2-フェニル-4-チアゾリル基; 2-(4-クロロフェニル)-4-チアゾリル基; 2-(4-ニトロフェニル)-4-チアゾリル基; 2-(4-ピフェニル)-4-チアゾリル基;

(Ff20) 2-チアゾリル基;

(Ff21) 2-又は4-キノリニル基;

(Ff22) 8-メトキシ-3,4-ジヒドロカルボスチリル-5-イル基; 8-メトキシ-1-メチル-3,4-ジヒドロカルボスチリル-5-イル基; 8-ベンジルオキシ-3,4-ジヒドロカルボスチリル-5-イル基; 8-メトキシカルボスチリル-5-イル基; 8-メトキシ-1-メチルカルボスチリル-5-イル基; 8-ベンジルオキシカルボスチリル-5-イル基; 8-メトキシ-3,4-ジヒドロカルボスチリル-6-イル基; 8-メトキシ-1-メチル-3,4-ジヒドロカルボスチリル-6-イル基; 8-ベンジルオキシ-3,4-ジヒドロカルボスチリル-6-イル基; 8-メトキシカルボスチリル-6-イル基; 8-メトキシ-1-メチルカルボスチリル-6-イル基; 8-ベンジルオキシカルボスチリル-6-イル基;

(Ff23) 6-イミダゾ[2,1-b]チアゾリル基;

(Ff24) 2-イミダゾ[2,1-a]ピリジル基;

(Ff25) 2,2-ジメチル-6-クロマニル基;又は

(Ff26) 2,3-ジヒドロ-5-ベンゾフラニル基を示す。)

F12-3) モルホリノ基;

F12-4) 1-イミダゾリル基;

F12-5) 1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4,5]-8-デシル基;

F12-6) 4-tert-ブトキシカルボニル-1-ホモピペラジニル基; 4-ベン

ジロキシカルボニル-1-ホモピペラジニル基; 4-(4-ビフェニル)-1-ホモピペラジニル基、

F12-7) 1-tert-ブチル-2-ピペラジノン-4-イル基; 1-(4-トリフルオロメチルベンジル)-2-ピペラジノン-4-イル基;

F12-8) 4-オキソ-1-ピペリジニル基;

F12-9) 2-(4-トリフルオロメトキシフェノキシメチル)ピロリジン-1-イル基;

F12-10) 2-イソインドリニル基;

F13) 更に、R<sup>15</sup>及びR<sup>16</sup>は、隣接する窒素原子と共にヘテロ原子を介しもしくは介することなく互いに結合して、下記F13-1)~F13-11)に示す環状イミド又はアミドを形成していてもよい。

F13-1) 2-スクシンイミド基;

F13-2) 2-オキソオキサゾリン-3-イル基;

F13-3) 2-オキソベンゾ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル基; 5-ブromo-2-オキソベンゾ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル基; 5-クロロ-2-オキソベンゾ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル基; 5-フェニル-2-オキソベンゾ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル基;

F13-4) 2-オキソイミダゾリジン-1-イル基 (2-オキソイミダゾリジン-1-イル基の3位には、フェニルC1~6アルキル基 (フェニル環上には、ハロゲン及びメトキシ基からなる群より選ばれた基が1~3個置換していてもよい) 又はフェニル基が置換していてもよい) ;

F13-5) 2-オキソベンズイミダゾリジン-1-イル基 (ベンゼン環上にハロゲン、ハロゲン置換もしくは未置換のC1~6アルキル基、ジメチルアミノ基又はエトキシカルボニル基が置換していてもよく、イミダゾリジン環の3位にはC1~6アルキル基; ハロゲンが1~3個置換していてもよいフェニル基; tert-ブトキシカルボニル基及びベンジルオキシカルボニル基からなる群より選ばれた基が置換していてもよい4-ピペリジニル基が置換していてもよい) ;

F13-6) フタルイミド-2-イル基;

F13-7) 3位にメチル又はフッ素が2個置換したオキシインドール-1-イル基

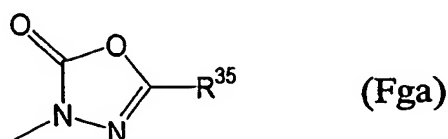
;

F13-8) ベンゾイックスルフィミド-2-イル基;

F13-9) 1H-2,4-ベンゾオキサジン-3(4H)-オン-4-イル基;

F13-10) 一般式 (Fga) で表される基:

【化17】

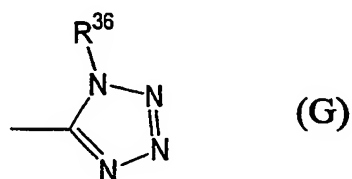


(式中、 $R^{35}$ は、水素原子;ハロゲン置換もしくは未置換のフェニルC1~6アルキル基;ハロゲン置換もしくは未置換のフェノキシメチル基;ハロゲン置換もしくは未置換のステリル基;ハロゲン、ハロゲン置換もしくは未置換のC1~6アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換のC1~6アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換していてもよいフェニル基;ビフェニリル基;4-ピリジル基又は2-ピラジニル基を示す。)

F13-11) 5-(4-トリフルオロメチルベンジリデン)-1,3-チアゾリジン-2,4-ジオン-3-イル基;

一般式 (G) で表される基;

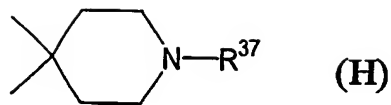
【化18】



(式中、 $R^{36}$ は、C1~6アルキル基又はハロゲン置換もしくは未置換のフェニル基を示す。)

一般式 (H) で表されるスピロ環基;

## 【化 19】



(式中、R<sup>37</sup>は、

- H1) 水素原子；
- H2) C 1～6 のアルキル基；
- H3) フェニル C 1～6 アルキル基又は 4-ビフェニル C 1～6 アルキル基；
- H4) フェニル基（ハロゲン置換もしくは未置換の C 1～6 アルキル基が置換していてもよい）；
- H5) 4-置換-1-ピペラジニル C 1～6 アルキル基（4位の置換基が C 1～6 アルコキシカルボニル基、4-ビフェニルメトキシカルボニル基又はベンジルオキシカルボニル基であり、該ベンジルオキシカルボニル基はベンゼン環上にハロゲン、ハロゲン置換もしくは未置換の C 1～6 アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換の C 1～6 アルコキシ基からなる群より選ばれた基が 1～3 個置換していてもよい）
- H6) 4位が C 1～6 アルコキシカルボニル、4-トリフルオロメチルベンジルオキシカルボニル、4-トリフルオロメチルベンジル基又はビフェニルメチル基で置換された 4-置換-1-ピペラジニルカルボニル C 1～6 アルキル基；
- H7) 4-トリフルオロメチルフェニルカルバモイル C 1～6 アルキル基；
- H8) 2-ベンゾオキサゾロン-1-イルプロピル基；
- H9) 2-ベンゾチアゾリル基；
- H10) 1-フェニル-5-テトラゾリル基；
- H11) メタンスルホニル基；
- H12) ベンゼンスルホニル又は p-トルエンスルホニル基；
- H13) フェニル環の 4 位にハロゲンが置換していてもよいフェニルチオカルバモイル基；
- H14) C 1～8 のアルコキシカルボニル基；
- H15) フェニル C 1～6 アルコキシカルボニル基（フェニル環上には、ハロゲン

、C1～6アルコキシカルボニル基、C1～6アルコキシカルボニルアミノ基、ハロゲン置換もしくは未置換のC1～6アルキル基、ハロゲン置換もしくは未置換のC1～6アルコキシ基、ニトロ基及びメチルチオ基からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換していてもよい)；

H16) ベンズヒドリルオキシカルボニル基 (フェニル環上にハロゲンが1～4個置換していてもよい)；

H17) 4-ビフェニルメトキシカルボニル基；

H18) ナフチルメトキシカルボニル基；

H19) ピリジルメトキシカルボニル基；

H20) メトキシエトキシカルボニル基；

H21) 4位にC1～6アルコキシカルボニル基又はハロゲン置換もしくは未置換のフェニルC1～6アルコキシカルボニル基が置換していてもよい2-(1-ピペラジニル)エトキシカルボニル基；

H22) フェノキシカルボニル基 (フェニル環上には、C1～6アルキル基及びC1～6アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換していてもよい)；

H23) C1～6アルカノイル基；

H24) ベンゾイル基 (フェニル環上には、ハロゲン置換もしくは未置換のC1～6アルキル基の少なくとも1種が置換していてもよい)；

H25) フェニルC2～6アルカノイル基 (フェニル環上には、ハロゲン置換もしくは未置換のC1～6アルキル基の少なくとも1種が置換していてもよい)、

H26) フェノキシC2～6アルカノイル基 (フェニル環上にハロゲンが1～3個置換していてもよい)；

H27) 4-置換-1-ピペラジニルC2～6アルカノイル基 (4位の置換基がC1～6アルカノイル基、フェニルC1～6アルキル基、4-ビフェニルメチル基、フェニルC1～6アルコキシカルボニル基、フェニルカルバモイルメチル基、フェニルカルバモイル基又は2-ベンズオキサゾリル基であり、該フェニルC1～6アルキル基、フェニルC1～6アルコキシカルボニル基、フェニルカルバモイルメチル基及びフェニルカルバモイル基の各フェニル環上にはハロゲン、ハ

ロゲン置換もしくは未置換の C 1 ~ 6 アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換の C 1 ~ 6 アルコキシ基からなる群より選ばれた基が 1 ~ 3 個置換していてもよい)

H28) フェニルカルバモイル基 (フェニル環上には、ハロゲン、ジメチルアミノ基、カルボキシ基、C 1 ~ 6 アルコキシカルボニル基、ハロゲン置換もしくは未置換の C 1 ~ 6 アルキル基、ハロゲン置換もしくは未置換の C 1 ~ 6 アルコキシ基、4-メチル-1-ピペラジニル基及びモルホリノ基からなる群より選ばれた基が 1 ~ 3 個置換していてもよい) ;

H29) ベンジルカルバモイル基 (フェニル環上には、ハロゲン置換もしくは未置換の C 1 ~ 6 アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換の C 1 ~ 6 アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも 1 種が置換していてもよい) ; 又は

H30) 4 位に tert-ブトキシカルボニル基、4-トリフルオロメチルベンジルオキシカルボニル基又は 4-トリフルオロメチルベンジル基で置換された 4-置換-1-ピペラジニルカルボニル基を示す。

但し、R<sup>1</sup>が水素原子を示し、R<sup>2</sup>が一般式 (A) で表される基を示す場合、R<sup>3</sup>はイソプロピル基であってはならない。また、R<sup>1</sup>が水素原子を示し、R<sup>2</sup>が一般式 (E) で表される基を示し、m が 0 を示す場合、R<sup>11</sup>は水素原子であってはならない。更に、R<sup>1</sup>が水素原子を示し、R<sup>2</sup>が一般式 (F) で表される基を示す場合、R<sup>15</sup>は水素原子を示し且つ R<sup>16</sup>が tert-ブトキシカルボニル基を示してはならない。]

#### 【発明の詳細な説明】

##### 【0001】

#### 【発明の属する技術分野】

本発明は、2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール化合物に関する。

##### 【0002】

#### 【従来の技術】

抗酸菌の中で、ヒト結核菌 (*Mycobacterium tuberculosis*) が広く知られており、人類の 3 分の 1 に感染しているといわれる。また、*Mycobacterium africanu*

m 及び Mycobacterium bovis が、ヒト結核菌と同様に結核菌群として知られ、ヒトに対して強い病原性を有するマイコバクテリアとして知られている。

#### 【0003】

これらの結核症に対しては、ファーストラインの薬として位置づけされているリファンピシン、イソニアジド及びエタンブトール（またはストレプトマイシン）の3剤、もしくはこれらにピラジナミドを加えた4剤を用いた治療が施されている。

#### 【0004】

しかし、結核症の治療には極めて長期に及ぶ服薬が必要であるため、コンプライアンスが悪くなり、治療に失敗することもまれではない。

#### 【0005】

また、リファンピシンには、肝障害、フルシンドローム、薬物アレルギー、P450関連の酵素誘導による他剤との併用禁忌、イソニアジドには末梢神経障害、リファンピシンとの併用で重篤な肝障害を誘発、エタンブトールには視神経障害による視力低下、ストレプトマイシンには第8脳神経障害による聴力の低下、ピラジナミドには肝障害、尿酸値上昇に伴う痛風発作、嘔吐等の副作用が報告されている（A Clinician's Guide To Tuberculosis, Michael D. Iseman 2000 by Lippincott Williams & Wilkins, printed in the USA, ISBN 0-7817-1749-3, 結核第2版, 久世文幸、泉 孝英、医学書院1992年）。

#### 【0006】

実際にこれらの副作用により標準の化学療法が実施できないケースが、全体（調査対象となった全入院患者228症例）の服薬中止症例（約23%、52症例）の70%を占めているという報告もある（Kekkaku Vol.74 : 77-82, 1999）。

#### 【0007】

特に上記ファーストラインで併用使用されている5薬剤の内、リファンピシン、イソニアジド及びピラジナミドに共通する肝毒性は、最も頻発する副作用として知られている。また一方で、抗結核剤に耐性を示す結核菌、多剤耐性となった結核菌等が増加しており、治療を更に困難にしている。

#### 【0008】

WHOの調査（1996年～1999年）によると、世界で分離される結核菌の内、既存抗結核剤のどれかに耐性を示す割合は、19%に達し、多剤耐性結核菌も5.1%と発表されている。このような多剤耐性結核菌に感染している保菌者は、世界で6千万人に達しているであろうといわれており、今後益々多剤耐性結核菌の増加が懸念されている（April 2001 as a supplement to the journal Tuberculosis, the "Scientific Blueprint for TB Drug Development"）。

#### 【0009】

更には、AIDS患者の死亡原因の大半が結核であり、1997年の時点で結核とHIVに混合感染しているヒトは1070万人に達していると報告されている（Global Alliance for TB drug development）。また、混合感染により、通常より少なくとも30倍高い結核への発症リスクを伴うと考えられている。

#### 【0010】

このような現状を踏まえ、望まれる抗結核剤のプロファイルとして、(1)多剤耐性結核菌にも有効なもの、(2)短期化学療法を可能にするもの、(3)副作用の少ないもの、(4)潜伏感染している結核菌（Latentな結核菌）に効力を示すもの、(5)経口投与可能なもの、等が挙げられる。

#### 【0011】

また、近年増加してきているMAC症（*Mycobacterium avium-intracellulare* complex症）の原因菌である *Mycobacterium avium* や *Mycobacterium intracellulare*、また、その他 *Mycobacterium kansasii*、*Mycobacterium marinum*、*Mycobacterium simiae*、*Mycobacterium scrofulaceum*、*Mycobacterium szulgai*、*Mycobacterium xenopi*、*Mycobacterium mageritense*、*Mycobacterium haemophilum*、*Mycobacterium ulcerans*、*Mycobacterium shimoidei*、*Mycobacterium fortuitum*、*Mycobacterium chelonae*、*Mycobacterium smegmatis*、*Mycobacterium aurum*等の非定型抗酸菌が、ヒトに病原性を有する菌として知られている。

#### 【0012】

今日、これらの非定型抗酸菌症に対して有望な治療薬は乏しく、抗結核剤であるリファンピシン、イソニアジド、エタンブトール、ストレプトマイシン、カナマイシン、一般細菌感染症治療薬であるニューキノロン剤、マクロライド系抗菌



剤、アミノ配糖体系抗菌剤及びテトラサイクリン系抗菌剤が組み合わせて使用されているのが現状である。

### 【0013】

しかしながら、非定型抗酸菌症の治療には、一般細菌による感染症に比較し、長期の服薬が強いられ、難治化し、死亡する症例も報告されている。このような現状を解決するために、より強い効力を示す薬剤の開発が望まれている。

### 【0014】

例えば、特表平11-508270号公報(WO97/01562、特許文献1)に、6-ニトロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ[2, 1-b]イミダゾピラン化合物が、インビトロにおいて結核菌(H37Rv株)及び多剤耐性結核菌に対して殺菌作用を有していること及び結核感染動物モデルに対して経口投与で治療効果を有していることから、抗結核剤として有用であることが開示されている。

### 【0015】

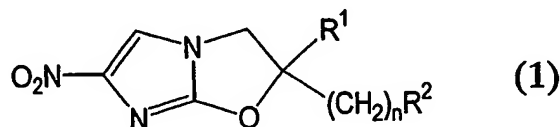
しかしながら、上記文献に記載されている化合物は、本発明化合物とは基本的な骨格が異なり、非類似の化合物である。

### 【0016】

更に、クプスワミーナガラジャン(Kuppsuwamy Nagarajan)等は、ヨーロッパジャーナル オブ メディシナル ケミストリー、1989年、第24巻、第631～633頁(European Journal of Medicinal Chemistry 1989, Vol.24, p631-633)(非特許文献1)に、一般式(I)

### 【0017】

#### 【化20】



### 【0018】

において、R<sup>1</sup>が水素原子又はメチル基を示し、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>R<sup>2</sup>がクロロメチル基、C1～C7のアルキル基、イソプロポキシメチル基、3-プロペニルオキシ

メチル基、無置換のフェノキシメチル基を示す化合物並びに  $R^1$  及び  $-(CH_2)_nR^2$  が結合してシクロペンタン環又はシクロヘキサン環を形成した化合物（計 16 種類の化合物）が結核菌（H37Rv 株）に対して、殺菌作用を有することを報告している。

#### 【0019】

しかしながら、上記文献には、経口投与で有効な化合物は僅かに 4 種類だけであり、その中で最も活性の高い化合物、即ち一般式（I）において  $R^1$  が水素原子を示し、 $-(CH_2)_nR^2$  がエチルである化合物（CGI-17341）に変異原性が見つかったため、これら一連の化合物群の薬剤としての開発を断念したとの記載がある。

#### 【0020】

更に、アンティマイクロバイアル エージェント アンド ケモセラピー、1993 年 2 月号、第 183～186 頁（Dilip R. Astekar et. Al., Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Feb. 1993, p183-186）（非特許文献 2）には、上記 CGI-17341 の抗菌プロファイル、即ち、結核菌（H37Rv 株）及び多剤耐性結核菌に対して殺菌作用を有しているものの、非定型抗酸菌属の M. avium、M. intracellulare 及び M. fortuitum に対しては  $250 \mu g/ml$  以下では活性を有していないことが報告されている。

#### 【0021】

##### 【特許文献 1】

WO 97/01562

#### 【0022】

##### 【非特許文献 1】

ヨーロピアン ジャーナル オブ メディシナル ケミストリー、1989 年、第 24 巻、第 631～633 頁

#### 【0023】

##### 【非特許文献 2】

アンティマイクロバイアル エージェント アンド ケモセラピー、1993 年 2 月号、第 183～186 頁

## 【0024】

## 【発明が解決しようとする課題】

本発明は、結核菌及び多剤耐性結核菌に対して優れた殺菌作用を有する化合物を提供することを課題とする。

## 【0025】

本発明は、非定型抗酸菌に対して優れた殺菌作用を有する化合物を提供することを課題とする。

## 【0026】

## 【課題を解決するための手段】

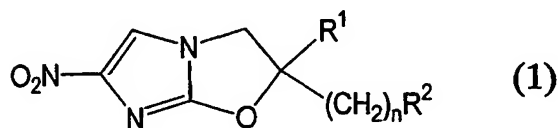
本発明者は、上記課題を解決すべく鋭意研究を重ねた結果、結核菌、多剤耐性結核菌及び非定型抗酸菌に対して優れた殺菌作用を有する新規 2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール化合物の合成に成功した。本発明は、斯かる知見に基づき完成されたものである。

## 【0027】

本発明は、一般式 (1)

## 【0028】

## 【化 21】



## 【0029】

で表される 2, 3-ジヒドロ-6-ニトロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール化合物、それらの光学活性体又はそれらの薬理学的に許容される塩を提供する。

[式中、R<sup>1</sup>は水素原子又は C 1～6 アルキル基を示す。n は 0～6 の整数を示す。R<sup>2</sup>は下記一般式 (A)、(B)、(C)、(D)、(E)、(F) 又は (G) で表される基を示す。また、R<sup>1</sup>及び -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>R<sup>2</sup>は、隣接する炭素原子と共に窒素原子を介して互いに結合して下記一般式 (H) で表されるスピロ環を形成していてもよい。

一般式 (A) で表される基；

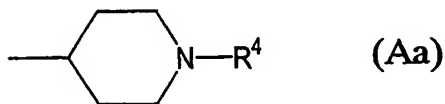


(式中、 $R^3$ は

- A1) 水素原子；
- A2) C 1～6 アルキル基；
- A3) C 1～6 アルコキシ-C 1～6 アルキル基；
- A4) フェニル C 1～6 アルキル基（フェニル環上には、ベンジルオキシ基、ハロゲン置換もしくは未置換の C 1～6 アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換の C 1～6 アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも 1 種が置換している）；
- A5) ビフェニリル C 1～6 アルキル基；
- A6) シンナミル基；
- A7) メタンスルホニル基；
- A8) メチル基が置換しているもよいベンゼンスルホニル基；
- A9) C 1～6 アルカノイル基；
- A10) 一般式 (Aa) で表される基；

【0030】

【化 2 2】



【0031】

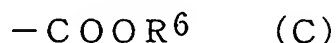
(ここで  $R^4$  は、C 1～6 アルコキシカルボニル基；フェニル C 1～6 アルコキシカルボニル基（フェニル環上には、ベンジルオキシ基、ハロゲン置換もしくは未置換の C 1～6 アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換の C 1～6 アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも 1 種が置換しているもよい）又はフェニル C 1～6 アルキル基（フェニル環上には、ベンジルオキシ基、ハロゲン置換もしくは未置換の C 1～6 アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換の C 1～6 アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも 1 種が置換しているもよい）を示す。)

- A11) ビフェニル C 1～6 アルコキシカルボニル基；  
A12) 2-（2-オキソ-3-ベンゾオキサゾリル）エチル基；  
A13) 2-ベンゾオキサゾリル基；  
A14) 2-フェニル-5-メチル-4-オキサゾリルメチル基；  
一般式（B）で表される基；



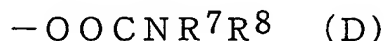
（式中、 $R^5$ は、5-（1H）-テトラゾリル基（1位がC 1～6 アルキル基又はハロゲン置換もしくは未置換のフェニル基で置換していてもよい）又は2-ベンゾオキサゾリル基を示す）、

一般式（C）で表される基；



（式中、 $R^6$ はC 1～6 アルキル基を示す。）

一般式（D）で表されるカルバモイルオキシ基；



（式中、 $R^7$ 及び $R^8$ は、同一又は異なって、

- D1) 水素原子；  
D2) C 1～8 アルキル基；  
D3) ハロゲン置換C 1～6 アルキル基；  
D4) C 1～6 のアルコキシカルボニル-C 1～6 アルキル基；  
D5) C 5～8 のシクロアルキル基；  
D6) フェニルC 1～6 アルキル基（フェニル環上には、ハロゲン、ハロゲン置換もしくは未置換のC 1～6 アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換のC 1～6 アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換していてもよい）；  
D7) フェニル基（フェニル環上には、ハロゲン、ハロゲン置換もしくは未置換のC 1～6 アルキル基、ハロゲン置換もしくは未置換のC 1～6 アルコキシ基、C 1～6 アルカノイル基、カルボキシル基、C 1～6 アルコキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、カルバモイル基、C 1～6 アルキルカルバモイル基、アミノスルホニル基及びモルホリノ基からなる群より選ばれた基が1～3個置

換していてもよい) ;

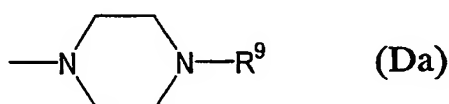
D8) 1-ナフチル基 ;

D9) 4-ピリジル基 ;

D10)  $R^7$ 及び $R^8$ は、隣接するN原子と共に、他のヘテロ原子もしくは炭素原子を介し又は介することなく互いに結合して下記(D10-1)～(D10-3)に示す飽和複素環基又は下記(D10-4)～(D10-7)に示すベンゼン縮合複素環基を形成していてもよい。(D10-1) 一般式 (Da) で示されるピペラジニル基 ;

【0032】

【化23】



【0033】

(ここで $R^9$ は

(Da1) 水素原子 ;

(Da2) C 1～6 アルキル基 ;

(Da3) フェニル C 1～6 アルキル基 (フェニル環上には、ハロゲン、ハロゲン置換もしくは未置換の C 1～6 アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換の C 1～6 アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも 1 種が置換していてもよい) ;

(Da4) フェニル基 (フェニル環上にハロゲン、ハロゲン置換もしくは未置換の C 1～6 アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換の C 1～6 アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも 1 種が置換していてもよい) ;

(Da5) C 1～6 アルコキシカルボニル基 ;

(Da6) フェニル C 1～6 アルコキシカルボニル基 (フェニル環上にハロゲン、ハロゲン置換もしくは未置換の C 1～6 アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換の C 1～6 アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも 1 種が置換していてもよい) ;

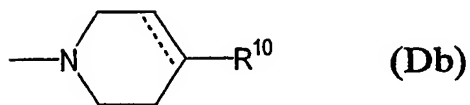
(Da7) 4-トリフルオロメチルシンナミルオキシカルボニル基 ; 又は

(Da8) 4-トリフルオロメチルベンジリデンアミノ基を示す。)

(D10-2) 一般式 (Db) で示される基;

【0034】

【化24】



【0035】

(式中、点線は二重結合であってもよいことを示す。R<sup>10</sup>は

(Db1) 水素原子;

(Db2) フェニル基 (フェニル環上にハロゲン、ハロゲン置換もしくは未置換の C 1 ~ 6 アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換の C 1 ~ 6 アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも 1 種が置換していてもよい);

(Db3) フェノキシ基 (フェニル環上にハロゲン置換もしくは未置換の C 1 ~ 6 アルキル基の少なくとも 1 種が置換していてもよい); 又は

(Db4) フェニルアミノ基 (フェニル環上にハロゲン置換もしくは未置換の C 1 ~ 6 アルキル基の少なくとも 1 種が置換していてもよい) を示す。)

(D10-3) モルホリノ基;

(D10-4) ハロゲン置換もしくは未置換の 1-インドリニル基;

(D10-5) ハロゲン置換もしくは未置換の 2-イソインドリニル基;

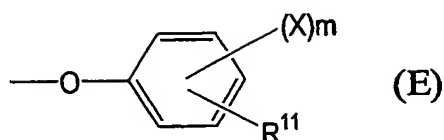
(D10-6) ハロゲン置換もしくは未置換の 1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-キノリニル基;

(D10-7) ハロゲン置換もしくは未置換の 1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2-イソキノリニル基を示す。)

一般式 (E) で表されるフェノキシ基;

【0036】

## 【化 2 5】



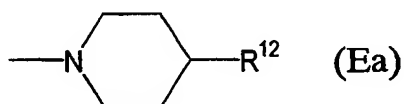
## 【0037】

(式中、Xはハロゲン原子を示す。mは0～3の整数を示す。R<sup>11</sup>は

- E1) 水素原子；
- E2) ハロゲン置換もしくは未置換のC 1～6 アルキル基；
- E3) ハロゲン置換もしくは未置換のC 1～6 アルコキシ基；
- E4) モルホリノ基；
- E5) チオモルホリノ基；
- E6) S-オキシドチオモルホリノ基；
- E7) 1-イミダゾリル基；
- E8) 1-トリアゾリル基；
- E9) 一般式 (E a) で示されるピペリジニル基：

## 【0038】

## 【化 2 6】



## 【0039】

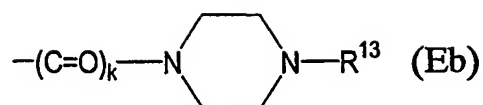
(式中、R<sup>12</sup>は

- (Ea1) 水素原子；
- (Ea2) C 1～6 アルコシカルボニル基；又は
- (Ea3) フェノキシ基（フェニル環上には、ハロゲン、シアノ基、ハロゲン置換もしくは未置換のC 1～6 アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換のC 1～6 アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換していてもよい）を示す。）
- E10) 式 (E b) で表される基：



【0040】

【化27】



【0041】

(式中、kは0又は1を示す。R<sup>13</sup>は

(Eb1) 水素原子；

(Eb2) C 1～6 アルキル基；

(Eb3) フェニル C 1～6 アルキル基（フェニル環上には、ハロゲン、シアノ基、ハロゲン置換もしくは未置換の C 1～6 アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換の C 1～6 アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換していてもよい）；

(Eb4) フェニル基（フェニル環上には、ハロゲン、シアノ基、ハロゲン置換もしくは未置換の C 1～6 アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換の C 1～6 アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換していてもよい）；

(Eb5) C 1～6 アルカノイル基；

(Eb6) フェニル C 2～6 アルカノイル基（フェニル環上には、ハロゲン、ハロゲン置換もしくは未置換の C 1～6 アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換の C 1～6 アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換していてもよい）；

(Eb7) ベンゾイル基（フェニル環上には、ハロゲン、ハロゲン置換もしくは未置換の C 1～6 アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換の C 1～6 アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換していてもよい）；

(Eb8) C 1～8 のアルコキシカルボニル基（アルコキシ基上には、ハロゲン、ジ（C 1～6 アルキル）アミノ基及び C 1～6 アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換していてもよい）；

(Eb9) フェニル C 1～6 アルコキシカルボニル基（フェニル環上には、ハロゲン

、ハロゲン置換もしくは未置換の C 1～6 アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換の C 1～6 アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも 1 種が置換していてもよい) ;

(Eb10) フェニル C 3～6 アルケニルオキシカルボニル基 (フェニル環上には、ハロゲン、ハロゲン置換もしくは未置換の C 1～6 アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換の C 1～6 アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも 1 種が置換していてもよい) ;

(Eb11) フェノキシカルボニル基 (フェニル環上には、ハロゲン、ハロゲン置換もしくは未置換の C 1～6 アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換の C 1～6 アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも 1 種が置換していてもよい) ;

(Eb12) フェニル C 1～6 アルキルカルバモイル基 (フェニル環上には、ハロゲン、ハロゲン置換もしくは未置換の C 1～6 アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換の C 1～6 アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも 1 種が置換していてもよい) ;

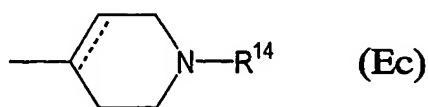
(Eb13) フェニルカルバモイル基 (フェニル環上には、ハロゲン、ハロゲン置換もしくは未置換の C 1～6 アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換の C 1～6 アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも 1 種が置換していてもよい) ;又は

(Eb14) ベンゼン環上にハロゲンが置換していてもよい 2-ベンゾフラニルメチルオキシカルボニル基を示す。)

E11) 一般式 (E c) で表される基:

【0042】

【化28】



【0043】

(式中、点線は二重結合であってもよいことを示す。R<sup>14</sup>は

(Ec1) 水素原子;

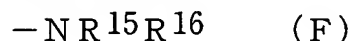
(Ec2) C 1 ~ 6 アルキル基;

(Ec3) フェニル C 1 ~ 6 アルキル基 (フェニル環上には、ハロゲン、ハロゲン置換もしくは未置換の C 1 ~ 6 アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換の C 1 ~ 6 アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも 1 種が置換していてもよい);

(Ec4) C 1 ~ 8 のアルコキシカルボニル基;又は

(Ec5) フェニル C 1 ~ 6 アルコキシカルボニル基 (フェニル環上には、ハロゲン、ハロゲン置換もしくは未置換の C 1 ~ 6 アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換の C 1 ~ 6 アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも 1 種が置換していてもよい)を示す。)

一般式 (F) で表される基:



[式中、R<sup>15</sup>及びR<sup>16</sup>は、同一又は異なって

F1) 水素原子;

F2) C 1 ~ 6 アルキル基;

F3) フェニル C 1 ~ 6 アルキル基 (フェニル環上には、ハロゲン、ハロゲン置換もしくは未置換の C 1 ~ 6 アルキル基、ハロゲン置換もしくは未置換の C 1 ~ 6 アルコキシ基及びジメチルアミノ基からなる群より選ばれた基の少なくとも 1 種が置換していてもよい);

F4) フェノキシ C 1 ~ 6 アルキル基 (フェニル環上には、ハロゲン、ハロゲン置換もしくは未置換の C 1 ~ 6 アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換の C 1 ~ 6 アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも 1 種が置換していてもよい);

F5) N-メチルアミノ C 1 ~ 6 アルキル基 (N位には、C 1 ~ 6 アルコキシカルボニル基或いはフェニル環上にハロゲン及びハロゲン置換もしくは未置換の C 1 ~ 6 アルキル基からなる群より選ばれた基の少なくとも 1 種が置換していてもよいフェニル基が置換してもよい);

F6) フェニル基 (フェニル環上にハロゲン及び C 1 ~ 6 アルコキシカルボニル基

からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換していてもよい) ;

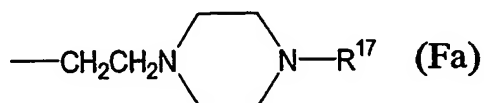
F7) C1～6アルコキシカルボニル基 ;

F8) フェニルC1～6アルコキシカルボニル基 (フェニル環上には、ハロゲン、ハロゲン置換もしくは未置換のC1～6アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換のC1～6アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換していてもよい) ;

F9) 一般式 (Fa) で表される4-置換-1-ピペラジニルエチル基 ;

【0044】

【化29】



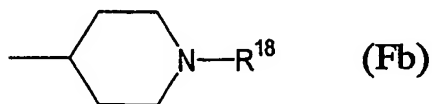
【0045】

(ここで、R<sup>17</sup>はC1～6アルコキシカルボニル基、フェニルC1～6アルコキシカルボニル基 (フェニル環上には、ハロゲン、シアノ基、ハロゲン置換もしくは未置換のC1～6アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換のC1～6アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換していてもよい)、フェニルC1～6アルキル基 (フェニル環上には、ハロゲン及びハロゲン置換もしくは未置換のC1～6アルキル基からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換していてもよい) 又はフェニル基 (フェニル環上には、ハロゲン、シアノ基、ハロゲン置換もしくは未置換のC1～6アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換のC1～6アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換していてもよい) を示す。

F10) 一般式 (Fb) で表される1-置換-4-ピペリジニル基 ;

【0046】

【化30】



## 【0047】

(ここでR<sup>18</sup>は、C 1～6 アルコキシカルボニル基；フェニルC 1～6 アルコキシカルボニル基（フェニル環上には、ハロゲン、ハロゲン置換もしくは未置換のC 1～6 アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換のC 1～6 アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換していてもよい）；又はフェニル基（フェニル環上には、ハロゲン、シアノ基、ハロゲン置換もしくは未置換のC 1～6 アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換のC 1～6 アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換していてもよい）を示す。）、又は

F11) 2- [4- (4-トリフルオロメチルフェノキシ) -1-ピペリジニル] エチル基を示す。

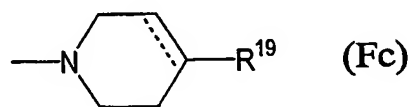
F12) 更に、R<sup>15</sup>及びR<sup>16</sup>は、これらが隣接する窒素原子と共に他のヘテロ原子もしくは炭素原子を介しもしくは介することなく互いに結合して下記F12-1)～F12-10)に示す複素環を形成していてもよい。

## 【0048】

F12-1)一般式 (Fc) で表される基

## 【0049】

## 【化31】



## 【0050】

(ここで点線は二重結合であってもよいことを示す。R<sup>19</sup>は

(Fc1) C 1～6 アルキル基；

(Fc2) フェニルC 1～6 アルキル基（フェニル環上には、ハロゲン、ハロゲン置換もしくは未置換のC 1～6 アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換のC 1～6 アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換していてもよい）；

(Fc3) フェニル基（フェニル環上には、ハロゲン、ハロゲン置換もしくは未置

換の C 1 ～ 6 アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換の C 1 ～ 6 アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも 1 種が置換していてもよい) ;

(Fc4) フェニル C 1 ～ 6 アルコキシ基 (フェニル環上には、ハロゲン、ハロゲン置換もしくは未置換の C 1 ～ 6 アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換の C 1 ～ 6 アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも 1 種が置換していてもよい) ;

(Fc5) 4-ビフェニル C 1 ～ 6 アルコキシ基 ;

(Fc6) フェニル環上にハロゲンが置換していてもよいフェニル C 3 ～ 6 アルケニルオキシ基 ;

(Fc7) フェノキシ基 (フェニル環上には、ハロゲン、シアノ基、ハロゲン置換もしくは未置換の C 1 ～ 6 アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換の C 1 ～ 6 アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも 1 種が置換していてもよい) ;

(Fc8) ベンゾイル基 (フェニル環上には、ハロゲン、ハロゲン置換もしくは未置換の C 1 ～ 6 アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換の C 1 ～ 6 アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも 1 種が置換していてもよい) ;

(Fc9) C 1 ～ 6 アルコキシカルボニル基 ;

(Fc10) フェニル C 1 ～ 6 アルコキシカルボニル基 (フェニル環上には、ハロゲン置換もしくは未置換の C 1 ～ 6 アルコキシ基の少なくとも 1 種が置換していてもよい) ;

(Fc11) フェニル環上にハロゲンが置換していてもよいフェニル C 1 ～ 6 アルキルカルバモイル基 ;

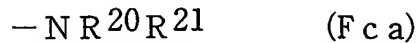
(Fc12) フェニル環上にハロゲンが置換していてもよいフェニルカルバモイル基 ;

(Fc13) フェニルチオ基 (フェニル環上には、ハロゲン置換もしくは未置換の C 1 ～ 6 アルコキシ基の少なくとも 1 種が置換していてもよい) ;

(Fc14) フェニルスルホキシド基 (フェニル環上には、ハロゲン置換もしくは未置換の C 1 ～ 6 アルコキシ基の少なくとも 1 種が置換していてもよい) ;

(Fc15) ピリジルメトキシ基 ; 又は

(Fcl6) 式 (F c a) で表される基 :



[式中、 $R^{20}$ 及び $R^{21}$ は、各々

(Fca1) 水素原子 ;

(Fca2)  $C1 \sim 6$  アルキル基 ;

(Fca3) フェニル  $C1 \sim 6$  アルキル基 (フェニル環上には、ハロゲン、ハロゲン置換もしくは未置換の  $C1 \sim 6$  アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換の  $C1 \sim 6$  アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換していてもよい) ;

(Fca4) フェニル基 (フェニル環上には、ハロゲン、シアノ基、ハロゲン置換もしくは未置換の  $C1 \sim 6$  アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換の  $C1 \sim 6$  アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換していてもよい) ;

(Fca5)  $C1 \sim 6$  アルカノイル基 ;

(Fca6) フェニル環上にハロゲンが置換していてもよいフェニルアセチル基 ;

(Fca7) ベンゾイル基 (フェニル環上には、ハロゲン、ハロゲン置換もしくは未置換の  $C1 \sim 6$  アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換の  $C1 \sim 6$  アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換していてもよい) ;

(Fca8)  $C1 \sim 6$  アルコキシカルボニル基 ;

(Fca9) フェニル  $C1 \sim 6$  アルコキシカルボニル基 (フェニル環上には、ハロゲン、ハロゲン置換もしくは未置換の  $C1 \sim 6$  アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換の  $C1 \sim 6$  アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換していてもよい) ;

(Fca10) フェニルカルバモイル基 (フェニル環上には、ハロゲン置換もしくは未置換の  $C1 \sim 6$  アルキル基の少なくとも1種が置換していてもよい) ; 又は

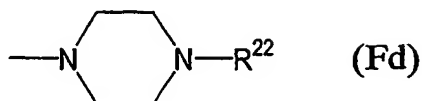
(Fca11)  $1-(4\text{-トリフルオロメチルフェニル})-4\text{-ピペリジニルオキシカルボニル基}$  を示す。

(Fca12)  $R^{20}$ 及び $R^{21}$ は、隣接する窒素を介してピペリジン環を形成してもよい。) を示す。]

F12-2) 一般式 (Fd) で表される 4-置換-1-ピペラジニル基;

【0051】

【化32】



【0052】

(式中、R<sup>22</sup>は

(Fd1) 水素原子;

(Fd2) C1～6アルキル基;

(Fd3) C5～8のシクロアルキル基;

(Fd4) C5～8のシクロアルキル-C1～6アルキル基;

(Fd5) C1～6アルコキシカルボニル-C1～6アルキル基;

(Fd6) シンナミル基;

(Fd7) フェニルC1～6アルキル基 (フェニル環上には、ハロゲン; シアノ基; ハロゲン置換もしくは未置換のC1～6アルキル基; シクロヘキシル基; ハロゲン置換もしくは未置換のC1～6アルコキシ基; ジメチルアミノ基; C1～6アルコキシカルボニル基; フェノキシ基; フェニルC1～6アルキル基; スチリル基; 3-ピリジル基; 1-イミダゾリル基及び1-ピペリジノ基からなる群より選ばれた基が1～3個置換していてもよい);

(Fd8) ビフェニルメチル基 (フェニル環上には、ハロゲン、ハロゲン置換もしくは未置換のC1～6アルキル基、ハロゲン置換もしくは未置換のC1～6アルコキシ基及びジメチルアミノ基からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換していてもよい);

(Fd9) 1-又は2-ナフチルメチル基;

(Fd10) フェニル基 (フェニル環上には、ハロゲン、シアノ基、ジメチルアミノ基、ハロゲン置換もしくは未置換のC1～6アルキル基、ハロゲン置換もしくは未置換のC1～6アルコキシ基、C1～6アルコキシカルボニル基及びカルボキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換していてもよい);



(Fd11) ビフェニル基（フェニル環上には、ハロゲン置換もしくは未置換の C 1～6 アルキル基からなる群より選ばれた基の少なくとも 1 種が置換していてもよい）；

(Fd12) アミノ基、C 1～6 アルコキシカルボニル基が置換したアミノ基、ベンジルアミノ基、トリフルオロメチルベンジルアミノ基又はフェニルアミノ基（フェニル環上にはハロゲン置換もしくは未置換の C 1～6 アルキル基及びハロゲンからなる群より選ばれた基の少なくとも 1 種が置換していてもよい）；

(Fd13) 4-クロロベンゾイルメチル基、

(Fd14) フェニルカルバモイルメチル基（フェニル環上には、ハロゲン置換もしくは未置換の C 1～6 アルキル基の少なくとも 1 種が置換していてもよい）；

(Fd15) 4-又は 5-チアゾリルメチル基（チアゾール環上には、ハロゲン置換もしくは未置換のフェニル基及び C 1～6 アルキル基からなる群より選ばれた基の少なくとも 1 種が置換していてもよい）；

(Fd16) 4-オキサゾリルメチル基（オキサゾール環上には、ハロゲン置換もしくは未置換のフェニル基及び C 1～6 アルキル基からなる群より選ばれた基の少なくとも 1 種が置換していてもよい）；

(Fd17) 2-インドリルメチル基；

(Fd18) 2-フリルメチル基（フラン環上には、ハロゲン置換もしくは未置換のフェニル基の少なくとも 1 種が置換していてもよい）；

(Fd19) 4-又は 5-イミダゾリルメチル基（イミダゾール環上には、フェニル基が置換していてもよい）；

(Fd20) 2-キノリルメチル基；

(Fd21) 5-(1H)-テトラゾリル基（テトラズリン環の 1 位には、フェニル基が置換していてもよい）；

(Fd22) フェニル基が置換していてもよい 2-又は 4-ピリミジル基；

(Fd23) 2-、3-又は 4-ピリジル基；

(Fd24) 2-ベンゾオキサゾリル基；

(Fd25) 2-ベンゾチアゾリル基；

(Fd26) 2-オキソ-3-ベンゾオキサゾリル-C 1～6 アルキル基；

(Fd27) フェニル環上にハロゲンが置換していてもよいフェノキシC 2～6 アルカノイル基；

(Fd28) フェニル環上にハロゲンが置換していてもよいフェニルチオC 2～6 アルカノイル基；

(Fd29) フェニルC 2～6 アルカノイル基（フェニル環上には、ハロゲン、ハロゲン置換もしくは未置換のC 1～6 アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換のC 1～6 アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換していてもよい）；

(Fd30) ベンゾイル基（フェニル環上には、ハロゲン、ハロゲン置換もしくは未置換のC 1～6 アルキル基、ハロゲン置換もしくは未置換のC 1～6 アルコキシ基及びC 1～6 アルキルアミノ基からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換していてもよい）；

(Fd31) 4-ビフェニルカルボニル基；

(Fd32) 2-, 3-, 又は4-ピリジルカルボニル基；

(Fd33) フェニル環上にハロゲンが置換していてもよいシンナモイル基；

(Fd34) フェニル環上にハロゲンが置換していてもよいフェニルC 1～6 アルキルスルホニル基；

(Fd35) ベンゼンスルホニル基（ベンゼン環上には、塩素原子及びメチル基からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換していてもよい）；

(Fd36) 一般式 (Fda) で表される基：



(式中R<sup>23</sup>は

(Fda1) ハロゲン置換もしくは未置換のC 1～8 のアルキル基；

(Fda2) C 5～8 シクロアルキル基；

(Fda3) C 5～8 シクロアルキル-C 1～6 アルキル基；

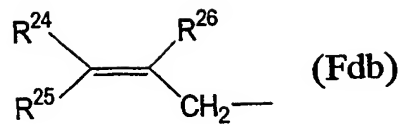
(Fda4) C 1～6 アルコキシ-C 1～6 アルキル基；

(Fda5) C 1～6 アルキルアミノ-C 1～6 アルキル基；

(Fda6) 一般式 (Fdb) で表される基

【0053】

## 【化 3 3】



## 【0054】

(ここで R<sup>24</sup>、R<sup>25</sup> 及び R<sup>26</sup> は、各々水素原子；C 1～6 アルキル基；フェニル基（フェニル環上には、ハロゲン、ハロゲン置換もしくは未置換の C 1～6 アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換の C 1～6 アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも 1 種が置換していてもよい）を示す。）、

(Fda7) フェニル C 1～6 アルキル基（フェニル環上には、ハロゲン、ハロゲン置換もしくは未置換の C 1～6 アルキル基、ハロゲン置換もしくは未置換の C 1～6 アルコキシ基、ハロゲン置換もしくは未置換の C 1～6 アルキルチオ基、フェニル C 1～6 アルコキシ基、ヒドロキシ基、メチルスルフィニル基、メタンサルホニル基、メタンサルホニルオキシ基、シアノ基、アセチル基、ベンゾイル基、 $\alpha$ 、 $\alpha$ -ジメトキシベンジル基、アミノ基、ニトロ基、カルバモイル基、アセチルアミノ基、C 1～6 アルコキシカルボニル基、C 1～6 アルキルアミノカルボニル基、C 1～6 アルコキシカルボニルアミノ基、トリ C 1～6 アルキルシロキシ基、ピリル基、テトラヒドロピラニルオキシ基及び 1-イミダゾリル基からなる群より選ばれた基が 1～5 個置換していてもよい）；

(Fda8) ビフェニル C 1～6 アルキル基；

(Fda9) ベンズヒドリル基（ベンゼン環上には、ハロゲン、トリフルオロメチル基及びトリフルオロメトキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも 1 種が置換していてもよい）；

(Fda10) フェノキシ C 1～6 アルキル基（フェニル環上には、ハロゲン、ハロゲン置換もしくは未置換の C 1～6 アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換の C 1～6 アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも 1 種が置換していてもよい）；

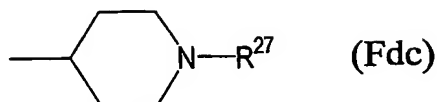
(Fda11) 3-（4-トリフルオロメチル）フェニル-2-プロピニル基；

(Fda12) 2-、3-、又は 4-ピリジルメチル基；

(Fda13) 一般式 (Fdc) で表される基

【0055】

【化34】



【0056】

(ここでR<sup>27</sup>は、フェニル基(フェニル環上には、ハロゲン、シアノ基、ハロゲン置換もしくは未置換のC1~6アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換のC1~6アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換していてもよい)；フェニルC1~6アルキル基(フェニル環上には、ハロゲン、ハロゲン置換もしくは未置換のC1~6アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換のC1~6アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換していてもよい)；又はベンゾイル基(フェニル環上には、ハロゲン、ハロゲン置換もしくは未置換のC1~6アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換のC1~6アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換していてもよい)を示す。)、

(Fda14) 1-ピペリジノエチル基(ピペリジン環の4位に4-トリフルオロメチルフェノキシ基が置換していてもよい)；

(Fda15) N-メチル-N-(4-トリフルオロメトキシ)フェニルアミノエチル基；

(Fda16) 4-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロ-1-ピリジニルエチル基；

(Fda17) 1-又は2-ナフチルメチル基；

(Fda18) 1-、2-、3-、4-、又は9-フルオレニルメチル基；

(Fda19) 2-、3-、又は4-ピリジルメチル基；

(Fda20) 2-フリルメチル基(フラン環の4位にハロゲン置換もしくは未置換のフェニル基が置換していてもよい)；

(Fda21) 3-チエニルメチル基；

(Fda22) 4-オキサゾリルメチル基 (オキサゾリン環の2位にハロゲン又はクロロフェニル基が置換していてもよい) ;

(Fda23) ハロゲンが置換していてもよい4-チアゾリルメチル基;

(Fda24) 5-オキサジアゾリルメチル基 (オキサジアゾリン環の2位にハロゲン置換もしくは未置換のフェニル基が置換していてもよい) ;

(Fda25) 3-ピラゾリルメチル基 (ピラゾリン環の1位にハロゲン置換もしくは未置換のフェニル基が置換していてもよい) ;

(Fda26) 2-又は3-ベンゾチオフェニルメチル基 (ハロゲン及びハロゲン置換もしくは未置換のC1~6アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも1種がベンゼン環上に置換していてもよい) ;

(Fda27) ベンゼン環上にハロゲンが置換していてもよいベンゾオキサゾール-2-イルメチル基;

(Fda28) ハロゲンが置換していてもよい2-チエニルメチル基;

(Fda29) 2-ベンゾチアゾリルメチル基;

(Fda30) 2-(5-クロロ)ベンゾフラニルメチル基;

(Fda31) 3,3-ジメチル-2-オキソ-5-インドリルメチル基 (インドリン環の1位にC1~6アルキル基が置換していてもよい) ;

(Fda32) 2-オキソ-6-ベンゾオキサゾリルメチル基 (ベンゾオキサゾリン環の1位にC1~6アルキル基が置換していてもよい) ;

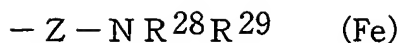
(Fda33) 7-クロメニルメチル基;

(Fda34) 2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロ-6-キノリルメチル基 (キノリン環の1位にC1~6アルキル基が置換していてもよい) ;

(Fda35) 5-チアゾリルメチル基 (チアゾール環上には、ハロゲン置換もしくは未置換のフェニル基及びC1~6アルキル基からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換していてもよい) ;又は

(Fda36) 5-(1H)-テトラゾリルC1~6アルキル基 (テトラゾリン環の1位にハロゲン置換もしくは未置換のフェニル基及びC1~6アルキル基からなる群より選ばれた基が置換していてもよい) を示す。)

(Fda37) 一般式 (Fe) で表される基:



(式中、Zは $-C=O$ 又は $-C=S$ を示す。 $R^{28}$ 及び $R^{29}$ は、同一又は異なって

(Fe1) 水素原子；

(Fe2) C 1～6 アルキル基；

(Fe3) C 5～8 シクロアルキル基；

(Fe4) フェニルC 1～6 アルキル基（フェニル環上には、ハロゲン、ハロゲン置換もしくは未置換のC 1～6 アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換のC 1～6 アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換していてもよい）；

(Fe5) フェニルC 2～6 アルケニル基（フェニル環上には、ハロゲン、ハロゲン置換もしくは未置換のC 1～6 アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換のC 1～6 アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換していてもよい）；又は

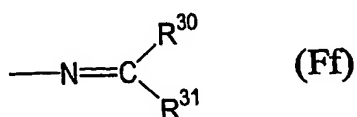
(Fe6) フェニル基（フェニル環上には、ハロゲン、ハロゲン置換もしくは未置換のC 1～6 アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換のC 1～6 アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換していてもよい）を示す。

(Fe7) 或いは、 $R^{28}$ 及び $R^{29}$ は、隣接する窒素原子と共に他の炭素原子を介して互いに結合してピペリジン環又は1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン環を形成してもよい。該ピペリジン環及び1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン環の4位には、フェニル基が置換してもよく、該フェニル基にはハロゲン及びハロゲン置換もしくは未置換のC 1～6 アルキル基からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換していてもよい。)を示す。)

(Fd38) 一般式 (Ff) で表される基：

【0057】

【化35】

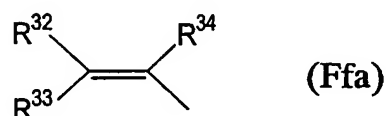


【0058】

- (式中、 $R^{30}$ は水素原子又はC 1～6 低級アルキル基を示す。 $R^{31}$ は  
 (Ff1) C 5～8 シクロアルキル基；  
 (Ff2) C 5～8 シクロアルケニル基；  
 (Ff3) 一般式 (Ffa) で表される基；

【0059】

【化36】



【0060】

(ここで、 $R^{32}$ 、 $R^{33}$ 及び $R^{34}$ は、各々水素原子； C 1～6 アルキル基；フェニル基（フェニル環上には、ハロゲン、ハロゲン置換もしくは未置換のC 1～6 アルキル基、ハロゲン置換もしくは未置換のC 1～6 アルコキシ基、メチレンジオキシ基、メタンスルホニル基、ハロゲン置換もしくは未置換のC 1～6 アルキルチオ基、ニトロ基及びアセチルアミノ基からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が1～5個置換していてもよい）；2-ベンゾフラニル基（ベンゼン環上には、ハロゲン、ハロゲン置換もしくは未置換のC 1～6 アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換のC 1～6 アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換していてもよい）；4-ビフェニル基；4-クロロフェニル基が置換していてもよい2-フリル基；又は2-（4-クロロフェニル）-4-チアゾリル基を示す。）

(Ff4) フェニル基（フェニル環上には、ハロゲン；ハロゲン置換もしくは未置換のC 1～6 アルキル基；C 5～8 シクロアルキル基；ヒドロキシ基；ハロゲン置換もしくは未置換のC 1～8 のアルコキシ基；C 5～8 シクロアルコキシ基；メチレンジオキシ基；エチレンジオキシ基；シアノ基；ニトロ基；シンナミル基；C 1～6 アルカノイルオキシ基；C 1～6 アルカノイルアミノ基；メタンスルホニルアミノ基；フェニルC 1～6 アルコキシ基；フェノキシ基；ジ（C 1～6 アルキル）アミノ基；ジフェニルアミノ基；ジ（C 1～6 アルキル）アミノアルコキシ基；メトキシカルボニル基；C 1～6 アルコキシカルボニルC 1～6 アルコ

キシ基；C 1～6 アルキルチオ基；ピリル基；1-イミダゾリル基；ピペリジノ基；モルホリノ基；ピロリジニル基；2-チエニル基；2-ベンゾフラニル基；1 位がC 1～6 アルキル基、フェニルC 1～6 アルキル基、ベンゾイル基及びC 1～6 アルキル基置換ベンゾイル基からなる群より選ばれた基で置換していてもよい4-ピペラジニル基；ベンゼン環上にC 1～6 アルコキシ基が置換していてもよい2-オキソ-3-キノリル基；4-(カルボスチリル-1-イル)ピペリジニル-1-カルボニル基及びトリアゾール基からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換していてもよい)；

(Ff5) ハロゲン、ハロゲン置換もしくは未置換のC 1～6 アルコキシ基又はジメチルアミノ基が置換した1-又は2-ナフチル基；

(Ff6) 3-又は4-ビフェニル基（ビフェニル環上には、ハロゲン、ハロゲン置換もしくは未置換のC 1～9 アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換のC 1～6 アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換していてもよい)；

(Ff7) 2-フルオレニル基；3-ピレニル基；

(Ff8) 2-ベンゾフラニル基（ベンゼン環上には、ハロゲン、ハロゲン置換もしくは未置換のC 1～6 アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換のC 1～6 アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換していてもよい)；

(Ff9) 2-又は3-ベンゾチオフェニル基（ベンゼン環上には、ハロゲン、ハロゲン置換もしくは未置換のC 1～6 アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換のC 1～6 アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換していてもよく、チオフェン環の3位又は2位がC 1～6 アルキル基で置換していてもよい)；

(Ff10) 2、3、又は4-ピリジル基（これらのピリジル基上には、ハロゲン、ハロゲン置換もしくは未置換のC 1～6 アルキル基、フェニル基（フェニル環上には、ハロゲン、ハロゲン置換もしくは未置換のC 1～6 アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換のC 1～6 アルコキシ基からなる群より選ばれた基が1～2個置換していてもよい）、2-フリル基、3-フリル基、2-チエニル基及び



3-チエニル基からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換していてもよい。) ;

(Ff11) 2又は3-フリル基 (これらフラン環上には、C1~6のアルキル基、ニトロ基及びフェニル基 (フェニル環上には、ハロゲン、ハロゲン置換もしくは未置換のC1~6アルキル基、ハロゲン置換もしくは未置換のC1~6アルコキシ基及びニトロ基からなる群より選ばれた基が1~3個置換していてもよい) からなる群より選ばれた基が1~3個置換していてもよい) ;

(Ff12) 2-(2-メトキシフェニル) ベンゾチアゾール-5-イル基;

(Ff13) 2-チエニル基; 3-チエニル基; 4-ブromo-2-チエニル基; 5-クロロ-2-チエニル基; 5-エチル-2-チエニル基; 3-メチル-2-チエニル基、5-ニトロ-2-チエニル基; 5-(1-メチル-3-トリフルオロメチル-5-ピラゾリル)-2-チエニル基; 5-(1-メチル-5-トリフルオロメチル-3-ピラゾリル)-2-チエニル基; 2, 2'-ビチエン-5-イル基; 5'-ブromo-2, 2'-ビチエン-5-イル基、

(Ff14) 1-(4-メチルベンゼンスルホニル) インドール-3-イル基; 1-ベンジルインドール-3-イル基; 6-メトキシカルボニルインドール-3-イル基; 2-フェニルインドール-3-イル基;

(Ff15) 1-(3-トリフルオロメチル) フェニル-2, 5-ジメチル-3-ピリル基;

(Ff16) 6-クマリル基;

(Ff17) 2-(2-チエニル)-5-ベンゾイミダゾリル基; 6-ベンゾイミダゾリル基;

(Ff18) 2-(4-クロロフェニル)-4-オキサゾリル基;

(Ff19) 2-フェニル-4-チアゾリル基; 2-(4-クロロフェニル)-4-チアゾリル基; 2-(4-ニトロフェニル)-4-チアゾリル基; 2-(4-ピフェニル)-4-チアゾリル基;

(Ff20) 2-チアゾリル基;

(Ff21) 2-又は4-キノリニル基;

(Ff22) 8-メトキシ-3, 4-ジヒドロカルボスチリル-5-イル基; 8-メ

トキシ-1-メチル-3, 4-ジヒドロカルボスチリル-5-イル基; 8-ベンジルオキシ-3, 4-ジヒドロカルボスチリル-5-イル基; 8-メトキシカルボスチリル-5-イル基; 8-メトキシ-1-メチルカルボスチリル-5-イル基; 8-ベンジルオキシカルボスチリル-5-イル基; 8-メトキシ-3, 4-ジヒドロカルボスチリル-6-イル基; 8-メトキシ-1-メチル-3, 4-ジヒドロカルボスチリル-6-イル基; 8-ベンジルオキシ-3, 4-ジヒドロカルボスチリル-6-イル基; 8-メトキシカルボスチリル-6-イル基; 8-メトキシ-1-メチルカルボスチリル-6-イル基; 8-ベンジルオキシカルボスチリル-6-イル基;

(Ff23) 6-イミダゾ [2, 1-b] チアゾリル基;

(Ff24) 2-イミダゾ [2, 1-a] ピリジル基;

(Ff25) 2, 2-ジメチル-6-クロマニル基; 又は

(Ff26) 2, 3-ジヒドロ-5-ベンゾフラニル基を示す。)

F12-3) モルホリノ基;

F12-4) 1-イミダゾリル基;

F12-5) 1, 4-ジオキサ-8-アザスピロ[4, 5]-8-デシル基;

F12-6) 4-tert-ブトキシカルボニル-1-ホモピペラジニル基; 4-ベンジルオキシカルボニル-1-ホモピペラジニル基; 4-(4-ビフェニル)-1-ホモピペラジニル基、

F12-7) 1-tert-ブチル-2-ピペラジノン-4-イル基; 1-(4-トリフルオロメチルベンジル)-2-ピペラジノン-4-イル基;

F12-8) 4-オキソ-1-ピペリジニル基;

F12-9) 2-(4-トリフルオロメトキシフェノキシメチル) ピロリジン-1-イル基;

F12-10) 2-イソインドリニル基;

F13) 更に、R<sup>15</sup>及びR<sup>16</sup>は、隣接する窒素原子と共にヘテロ原子を介しもしくは介することなく互いに結合して、下記F13-1)~F13-11)に示す環状イミド又はアミドを形成していてもよい。

【0061】

F13-1) 2-スクシンイミド基;

F13-2) 2-オキソオキサゾリン-3-イル基;

F13-3) 2-オキソベンゾ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル基; 5-プロモ-2-オキソベンゾ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル基; 5-クロロ-2-オキソベンゾ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル基; 5-フェニル-2-オキソベンゾ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル基;

F13-4) 2-オキソイミダゾリジン-1-イル基 (2-オキソイミダゾリジン-1-イル基の3位には、フェニルC 1~6 アルキル基 (フェニル環上には、ハロゲン及びメトキシ基からなる群より選ばれた基が1~3個置換していてもよい) 又はフェニル基が置換していてもよい);

F13-5) 2-オキソベンズイミダゾリジン-1-イル基 (ベンゼン環上にハロゲン、ハロゲン置換もしくは未置換のC 1~6 アルキル基、ジメチルアミノ基又はエトキシカルボニル基が置換していてもよく、イミダゾリジン環の3位にはC 1~6 アルキル基; ハロゲンが1~3個置換していてもよいフェニル基; tert-ブトキシカルボニル基及びベンジルオキシカルボニル基からなる群より選ばれた基が置換してもよい4-ピペリジニル基が置換していてもよい);

F13-6) フタルイミド-2-イル基;

F13-7) 3位にメチル又はフッ素が2個置換したオキシインドール-1-イル基;

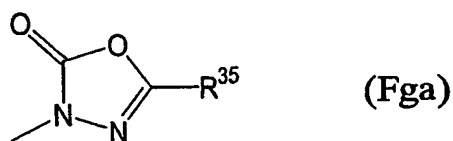
F13-8) ベンゾイックスルフィミド-2-イル基;

F13-9) 1H-2, 4-ベンゾオキサジン-3 (4H)-オン-4-イル基;

F13-10) 一般式 (Fga) で表される基:

【0062】

【化37】



【0063】

(式中、R<sup>35</sup>は、水素原子; ハロゲン置換もしくは未置換のフェニルC 1~6ア

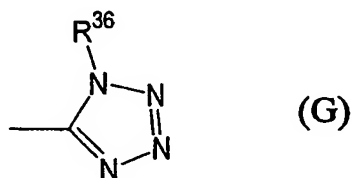
ルキル基；ハロゲン置換もしくは未置換のフェノキシメチル基；ハロゲン置換もしくは未置換のステリル基；ハロゲン、ハロゲン置換もしくは未置換の C 1～6 アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換の C 1～6 アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも 1 種が置換していてもよいフェニル基；ビフェニル基；4-ピリジル基又は 2-ピラジニル基を示す。）

F13-11) 5-(4-トリフルオロメチルベンジリデン)-1,3-チアゾリジン-2、4-ジオン-3-イル基；

一般式 (G) で表される基；

【0064】

【化 38】



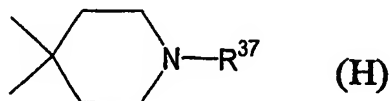
【0065】

(式中、R<sup>36</sup>は、C 1～6 アルキル基又はハロゲン置換もしくは未置換のフェニル基を示す。)

一般式 (H) で表されるスピロ環基；

【0066】

【化 39】



【0067】

(式中、R<sup>37</sup>は、

H1) 水素原子；

H2) C 1～6 のアルキル基；

H3) フェニル C 1～6 アルキル基又は 4-ビフェニル C 1～6 アルキル基；

- H4) フェニル基（ハロゲン置換もしくは未置換のC 1～6 アルキル基が置換していてもよい）；
- H5) 4-置換-1-ピペラジニルC 1～6 アルキル基（4位の置換基がC 1～6 アルコキシカルボニル基、4-ビフェニリルメトキシカルボニル基又はベンジルオキシカルボニル基であり、該ベンジルオキシカルボニル基はベンゼン環上にハロゲン、ハロゲン置換もしくは未置換のC 1～6 アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換のC 1～6 アルコキシ基からなる群より選ばれた基が1～3個置換していてもよい）
- H6) 4位がC 1～6 アルコキシカルボニル、4-トリフルオロメチルベンジルオキシカルボニル、4-トリフルオロメチルベンジル基又はビフェニリルメチル基で置換された4-置換-1-ピペラジニルカルボニルC 1～6 アルキル基；
- H7) 4-トリフルオロメチルフェニルカルバモイルC 1～6 アルキル基；
- H8) 2-ベンゾオキサゾロン-1-イルプロピル基；
- H9) 2-ベンゾチアゾリル基；
- H10) 1-フェニル-5-テトラゾリル基；
- H11) メタンスルホニル基；
- H12) ベンゼンスルホニル又はp-トルエンスルホニル基；
- H13) フェニル環の4位にハロゲンが置換していてもよいフェニルチオカルバモイル基；
- H14) C 1～8のアルコキシカルボニル基；
- H15) フェニルC 1～6 アルコキシカルボニル基（フェニル環上には、ハロゲン、C 1～6 アルコキシカルボニル基、C 1～6 アルコキシカルボニルアミノ基、ハロゲン置換もしくは未置換のC 1～6 アルキル基、ハロゲン置換もしくは未置換のC 1～6 アルコキシ基、ニトロ基及びメチルチオ基からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換していてもよい）；
- H16) ベンズヒドリルオキシカルボニル基（フェニル環上にハロゲンが1～4個置換していてもよい）；
- H17) 4-ビフェニリルメトキシカルボニル基；
- H18) ナフチルメトキシカルボニル基；

- H19) ピリジルメトキシカルボニル基；
- H20) メトキシエトキシカルボニル基；
- H21) 4位にC 1～6 アルコキシカルボニル基又はハロゲン置換もしくは未置換のフェニルC 1～6 アルコキシカルボニル基が置換していてもよい2-（1-ピペラジニル）エトキシカルボニル基；
- H22) フェノキシカルボニル基（フェニル環上には、C 1～6 アルキル基及びC 1～6 アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換していてもよい）；
- H23) C 1～6 アルカノイル基；
- H24) ベンゾイル基（フェニル環上には、ハロゲン置換もしくは未置換のC 1～6 アルキル基の少なくとも1種が置換していてもよい）；
- H25) フェニルC 2～6 アルカノイル基（フェニル環上には、ハロゲン置換もしくは未置換のC 1～6 アルキル基の少なくとも1種が置換していてもよい）、
- H26) フェノキシC 2～6 アルカノイル基（フェニル環上にハロゲンが1～3個置換していてもよい）；
- H27) 4-置換-1-ピペラジニルC 2～6 アルカノイル基（4位の置換基がC 1～6 アルカノイル基、フェニルC 1～6 アルキル基、4-ビフェニルメチル基、フェニルC 1～6 アルコキシカルボニル基、フェニルカルバモイルメチル基、フェニルカルバモイル基又は2-ベンズオキサゾリル基であり、該フェニルC 1～6 アルキル基、フェニルC 1～6 アルコキシカルボニル基、フェニルカルバモイルメチル基及びフェニルカルバモイル基の各フェニル環上にはハロゲン、ハロゲン置換もしくは未置換のC 1～6 アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換のC 1～6 アルコキシ基からなる群より選ばれた基が1～3個置換していてもよい）
- H28) フェニルカルバモイル基（フェニル環上には、ハロゲン、ジメチルアミノ基、カルボキシ基、C 1～6 アルコキシカルボニル基、ハロゲン置換もしくは未置換のC 1～6 アルキル基、ハロゲン置換もしくは未置換のC 1～6 アルコキシ基、4-メチル-1-ピペラジニル基及びモルホリノ基からなる群より選ばれた基が1～3個置換していてもよい）；

H29) ベンジルカルバモイル基 (フェニル環上には、ハロゲン置換もしくは未置換の C 1 ~ 6 アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換の C 1 ~ 6 アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも 1 種が置換していてもよい) ; 又は  
H30) 4 位に tert-ブトキシカルボニル基、4-トリフルオロメチルベンジルオキシカルボニル基又は 4-トリフルオロメチルベンジル基で置換された 4-置換-1-ピペラジニルカルボニル基を示す。

#### 【0068】

但し、R<sup>1</sup>が水素原子を示し、R<sup>2</sup>が一般式 (A) で表される基を示す場合、R<sup>3</sup>はイソプロピル基であってはならない。また、R<sup>1</sup>が水素原子を示し、R<sup>2</sup>が一般式 (E) で表される基を示し、m が 0 を示す場合、R<sup>11</sup>は水素原子であってはならない。更に、R<sup>1</sup>が水素原子を示し、R<sup>2</sup>が一般式 (F) で表される基を示す場合、R<sup>15</sup>は水素原子を示し且つ R<sup>16</sup>が tert-ブトキシカルボニル基を示してはならない。]

#### 【0069】

##### 【発明の実施の形態】

本明細書において、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>等で示される各基は、具体的に次の通りである。

#### 【0070】

ハロゲンとしては、例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素が挙げられる。

#### 【0071】

C 1 ~ 6 アルキル基とは、炭素原子が 1 ないし 6 から構成される直鎖状又は分岐鎖状のアルキル基であって、例えば、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、tert-ブチル基、sec-ブチル基、n-ペンチル基、ネオペンチル基、n-ヘキシル基、イソヘキシル基、3-メチルペンチル基等を挙げることができる。

#### 【0072】

C 1 ~ 6 アルコキシ基とは、上記で定義された C 1 ~ 6 アルキル基と酸素原子で構成される基であって、例えば、メトキシ基、エトキシ基、n-プロポキシ基、イソプロポキシ基、n-ブトキシ基、イソブトキシ基、tert-ブトキシ基

、sec-ブトキシ基、n-ペントキシ基、ネオペントキシ基、n-ヘキシルオキシ基、イソヘキシルオキシ基、3-メチルペントキシ基等を挙げることができる。

#### 【0073】

C1～6アルコキシ-C1～6アルキル基とは、上記C1～6アルキル基とC1～6アルコキシ基で構成される基であって、例えば、メトキシメチル基、2-メトキシエチル基、3-メトキシプロピル基、4-メトキシブチル基、5-メトキシペンチル基、6-メトキシヘキシル基、エトキシメチル基、2-エトキシエチル基、3-エトキシプロピル基、2-イソプロポキシエチル基、tert-ブトキシメチル基、tert-ブトキシエチル基、3-(tert-ブトキシ)プロピル基、6-(tert-ブトキシ)ヘキシル基、4-(tert-ブトキシ)ブチル基等を挙げることができる。

#### 【0074】

ハロゲン置換もしくは未置換のC1～6アルキル基とは、上記定義された炭素原子が1ないし6から構成される直鎖状又は分岐鎖状のアルキル基及びハロゲンが置換した前記アルキル基であって、例えば、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、tert-ブチル基、sec-ブチル基、n-ペンチル基、ネオペンチル基、n-ヘキシル基、イソヘキシル基、3-メチルペンチル基、フルオロメチル基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、クロロメチル基、ジクロロメチル基、トリクロロメチル基、ブromoメチル基、ジブromoメチル基、ジクロロフルオロメチル基、2, 2, 2-トリフルオロエチル基、ペンタフルオロエチル基、2-クロロエチル基、3, 3, 3-トリフルオロプロピル基、ヘプタフルオロプロピル基、ヘプタフルオロイソプロピル基、3-クロロプロピル基、2-クロロプロピル基、3-ブromoプロピル基、4, 4, 4-トリフルオロブチル基、4, 4, 4, 3, 3-ペンタフルオロブチル基、4-クロロブチル基、4-ブromoブチル基、2-クロロブチル基、5, 5, 5-トリフルオロペンチル基、5-クロロペンチル基、6, 6, 6-トリフルオロヘキシル基、6-クロロヘキシル基等を挙げることができる。

#### 【0075】



ハロゲン置換もしくは未置換のC1～6アルコキシ基とは、上記で定義されたC1～6のアルコキシ基及びハロゲンが置換した前記アルコキシ基であって、例えば、メトキシ基、エトキシ基、n-プロポキシ基、イソプロポキシ基、n-ブトキシ基、イソブトキシ基、tert-ブトキシ基、sec-ブトキシ基、n-ペントキシ基、ネオペントキシ基、n-ヘキシルオキシ基、イソヘキシルオキシ基、3-メチルペントキシ基、フルオロメトキシ基、ジフルオロメトキシ基、トリフルオロメトキシ基、クロロメトキシ基、ジクロロメトキシ基、トリクロロメトキシ基、ブロモメトキシ基、ジブロモメトキシ基、ジクロロフルオロメトキシ基、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ基、ペンタフルオロエトキシ基、2-クロロエトキシ基、3, 3, 3-トリフルオロプロポキシ基、ヘプタフルオロプロポキシ基、ヘプタフルオロイソプロポキシ基、3-クロロプロポキシ基、2-クロロプロポキシ基、3-ブロモプロポキシ基、4, 4, 4-トリフルオロブトキシ基、4, 4, 4, 3, 3-ペンタフルオロブトキシ基、4-クロロブトキシ基、4-ブロモブトキシ基、2-クロロブトキシ基、5, 5, 5-トリフルオロペントキシ基、5-クロロペントキシ基、6, 6, 6-トリフルオロヘキシルオキシ基、6-クロロヘキシルオキシ基等を挙げることができる。

#### 【0076】

フェニルC1～6アルキル基（フェニル環上には、ベンジルオキシ基、ハロゲン置換もしくは未置換のC1～6アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換のC1～6アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換していてもよい）とは、例えば、ベンジル基、1-フェネチル基、2-フェネチル基、3-フェニルプロピル基、2-フェニルプロピル基、4-フェニルブチル基、5-フェニルペンチル基、4-フェニルペンチル基、6-フェニルヘキシル基、4-ベンジルオキシベンジル基、3-ベンジルオキシベンジル基、2-ベンジルオキシベンジル基、2-トリフルオロメチルベンジル基、3-トリフルオロメチルベンジル基、4-トリフルオロメチルベンジル基、2-トリフルオロメトキシベンジル基、3-トリフルオロメトキシベンジル基、4-トリフルオロメトキシベンジル基、1-（4-ベンジルオキシフェニル）エチル基、1-（3-ベンジルオキシフェニル）エチル基、1-（2-ベンジルオキシフェニル）エチル基、1-

ー (2-トリフルオロメチルフェニル) エチル基、1- (3-トリフルオロメチルフェニル) エチル基、1- (4-トリフルオロメチルフェニル) エチル基、1- (2-トリフルオロメトキシフェニル) エチル基、1- (3-トリフルオロメトキシフェニル) エチル基、1- (4-トリフルオロメトキシフェニル) エチル基、2- (4-ベンジルオキシフェニル) エチル基、2- (3-ベンジルオキシフェニル) エチル基、2- (2-ベンジルオキシフェニル) エチル基、2- (2-トリフルオロメチルフェニル) エチル基、2- (3-トリフルオロメチルフェニル) エチル基、2- (4-トリフルオロメチルフェニル) エチル基、2- (2-トリフルオロメトキシフェニル) エチル基、2- (3-トリフルオロメトキシフェニル) エチル基、2- (4-トリフルオロメトキシフェニル) エチル基、3- (4-ベンジルオキシフェニル) プロピル基、3- (3-ベンジルオキシフェニル) プロピル基、3- (2-ベンジルオキシフェニル) プロピル基、3- (2-トリフルオロメチルフェニル) プロピル基、3- (3-トリフルオロメチルフェニル) プロピル基、3- (4-トリフルオロメチルフェニル) プロピル基、3- (2-トリフルオロメチルフェニル) プロピル基、3- (3-トリフルオロメトキシフェニル) プロピル基、3- (4-トリフルオロメトキシフェニル) プロピル基、4- (3-トリフルオロメチルフェニル) ブチル基、5- (4-トリフルオロメチルフェニル) ペンチル基、4- (4-トリフルオロメチルフェニル) ペンチル基、4- (4-トリフルオロメトキシフェニル) ペンチル基、6- (3-トリフルオロメチルフェニル) ヘキシル基、6- (4-トリフルオロメチルフェニル) ヘキシル基、6- (4-トリフルオロメトキシフェニル) ヘキシル基等を挙げることができる。

#### 【0077】

ビフェニリルC1~6アルキル基とは、例えば、2-ビフェニリルメチル基、2- (2-ビフェニリル) エチル基、3- (2-ビフェニリル) プロピル基、4- (2-ビフェニリル) ブチル基、5- (2-ビフェニリル) ペンチル基、6- (2-ビフェニリル) ヘキシル基、3-ビフェニリルメチル基、2- (3-ビフェニリル) エチル基、3- (3-ビフェニリル) プロピル基、4- (3-ビフェニリル) ブチル基、5- (3-ビフェニリル) ペンチル基、6- (3-ビフェニリル) ヘキシル基、

リル) ヘキシル基、4-ビフェニルメチル基、2-(4-ビフェニル) エチル基、3-(4-ビフェニル) プロピル基、4-(4-ビフェニル) ブチル基、5-(4-ビフェニル) ペンチル基、6-(4-ビフェニル) ヘキシル基等を挙げることができる。

#### 【0078】

メチル基が置換していてもよいベンゼンスルホニル基とは、例えば、ベンゼンスルホニル基又はp-トルエンスルホニル基を挙げることができる。

#### 【0079】

C1~6アルカノイル基とは、炭素原子数1~6で構成される脂肪族カルボン酸から誘導される基であって、例えば、ホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、ペンタノイル基、ヘキサノイル基等が挙げられる。

#### 【0080】

C1~6アルコキシカルボニル基とは、上記で定義されたC1~6アルコキシ基とカルボニル基で構成された基であって、例えば、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、n-プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、n-ブトキシカルボニル基、イソブトキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基、sec-ブトキシカルボニル基、n-ペントキシカルボニル基、ネオペントキシカルボニル基、n-ヘキシルオキシカルボニル基、イソヘキシルオキシカルボニル基、3-メチルペントキシカルボニル基等を挙げることができる。

#### 【0081】

フェニルC1~6アルコキシカルボニル基(フェニル環上には、ベンジルオキシ基、ハロゲン置換もしくは未置換のC1~6アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換のC1~6アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換していてもよい)とは、上記で定義したフェニル環上にベンジルオキシ基、ハロゲン置換もしくは未置換のC1~6アルキル基、ハロゲン置換もしくは未置換のC1~6アルコキシ基からなる群より選ばれた基が置換していてもよいフェニルC1~6アルコキシ基とカルボニル基で構成される基であって、例えば、ベンジルオキシカルボニル基、1-フェニルエトキシカルボニル基、2-フェニ

ルエトキシカルボニル基、3-フェニルプロポキシカルボニル基、2-フェニルプロポキシカルボニル基、4-フェニルブトキシカルボニル基、5-フェニルペントキシカルボニル基、4-フェニルペントキシカルボニル基、6-フェニルヘキシルオキシカルボニル基、4-ベンジルオキシベンジルオキシカルボニル基、3-ベンジルオキシベンジルオキシカルボニル基、2-ベンジルオキシベンジルオキシカルボニル基、2-トリフルオロメチルベンジルオキシカルボニル基、3-トリフルオロメチルベンジルオキシカルボニル基、4-トリフルオロメチルベンジルオキシカルボニル基、2-トリフルオロメトキシベンジルオキシカルボニル基、3-トリフルオロメトキシベンジルオキシカルボニル基、4-トリフルオロメトキシベンジルオキシカルボニル基、2-(2-トリフルオロメチルフェニル)エトキシカルボニル基、2-(3-トリフルオロメチルフェニル)エトキシカルボニル基、2-(4-トリフルオロメチルフェニル)エトキシカルボニル基、2-(2-トリフルオロメトキシフェニル)エトキシカルボニル基、2-(3-トリフルオロメトキシフェニル)エトキシカルボニル基、2-(4-トリフルオロメトキシフェニル)エトキシカルボニル基、3-(4-ベンジルオキシフェニル)プロポキシカルボニル基、3-(3-ベンジルオキシフェニル)プロポキシカルボニル基、3-(2-ベンジルオキシフェニル)プロポキシカルボニル基、3-(2-トリフルオロメチルフェニル)プロポキシカルボニル基、3-(3-トリフルオロメチルフェニル)プロポキシカルボニル基、3-(2-トリフルオロメチルフェニル)プロポキシカルボニル基、3-(3-トリフルオロメトキシフェニル)プロポキシカルボニル基、3-(4-トリフルオロメトキシフェニル)プロポキシカルボニル基、4-(3-トリフルオロメチルフェニル)ブトキシカルボニル基、5-(4-トリフルオロメチルフェニル)ペントキシカルボニル基、4-(4-トリフルオロメトキシフェニル)ペントキシカルボニル基、6-(3-トリフルオロメチルフェニル)ヘキシルオキシカルボニル基、6-(4-トリフルオロメチルフェニル)ヘキシルオキシカルボニル基、6-(4-トリフルオロメトキシフェニル)ヘキシルオキシカルボニル基等を挙げることができる。

## 【0082】

ビフェニル C1～6 アルコキシカルボニル基とは、例えば、2-ビフェニルメトキシカルボニル基、2-(2-ビフェニル)エトキシカルボニル基、3-(2-ビフェニル)プロポキシカルボニル基、4-(2-ビフェニル)ブトキシカルボニル基、5-(2-ビフェニル)ペントキシカルボニル基、6-(2-ビフェニル)ヘキシルオキシカルボニル基、3-ビフェニルメトキシカルボニル基、2-(3-ビフェニル)エトキシカルボニル基、3-(3-ビフェニル)プロポキシカルボニル基、4-(3-ビフェニル)ブトキシカルボニル基、5-(3-ビフェニル)ペントキシカルボニル基、6-(3-ビフェニル)ヘキシルオキシカルボニル基、4-ビフェニルメトキシカルボニル基、2-(4-ビフェニル)エトキシカルボニル基、3-(4-ビフェニル)プロポキシカルボニル基、4-(4-ビフェニル)ブトキシカルボニル基、5-(4-ビフェニル)ペントキシカルボニル基、6-(4-ビフェニル)ヘキシルオキシカルボニル基等を挙げることができる。

## 【0083】

5-(1H)-テトラゾリル基(1位にC1～6アルキル基又はハロゲン置換もしくは未置換のフェニル基が置換していてもよい)とは、例えば、5-(1H)-テトラゾリル基、1-メチル-5-(1H)-テトラゾリル基、1-エチル-5-(1H)-テトラゾリル基、1-n-プロピル-5-(1H)-テトラゾリル基、1-イソプロピル-5-(1H)-テトラゾリル基、1-n-ブチル-5-(1H)-テトラゾリル基、1-(2-メチルプロピル)-5-(1H)-テトラゾリル基、1-n-ペンチル-5-(1H)-テトラゾリル基、1-n-ヘキシル-5-(1H)-テトラゾリル基、1-フェニル-5-(1H)-テトラゾリル基、1-(4-クロロフェニル)-5-(1H)-テトラゾリル基、1-(4-フルオロフェニル)-5-(1H)-テトラゾリル基、1-(4-ブロモフェニル)-5-(1H)-テトラゾリル基、1-(3,4-ジフルオロフェニル)-5-(1H)-テトラゾリル基、1-(3,4-ジクロロフェニル)-5-(1H)-テトラゾリル基等を挙げることができる。

## 【0084】

C1～8アルキル基とは、炭素原子が1ないし8から構成される直鎖状又は分岐鎖状のアルキル基であって、例えば、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、イソブチル基、*tert*-ブチル基、*sec*-ブチル基、*n*-ペンチル基、ネオペンチル基、*n*-ヘキシル基、イソヘキシル基、3-メチルペンチル基、*n*-ヘプチル基、6-メチルヘプチル基、*n*-オクチル基、3,5-ジメチルヘキシル基等を挙げることができる。

#### 【0085】

C1～6アルコキシカルボニル-C1～6アルキル基とは、既に定義されたC1～6アルコキシカルボニル基が置換した上記で定義したC1～6アルキル基であって、例えば、メトキシカルボニルメチル基、エトキシカルボニルメチル基、プロポキシカルボニルメチル基、イソプロポキシカルボニルメチル基、*n*-ブトキシカルボニルメチル基、*tert*-ブトキシカルボニルメチル基、ペントキシカルボニルメチル基、*n*-ヘキシルオキシカルボニルメチル基、2-(メトキシカルボニル)エチル基、2-(エトキシカルボニル)エチル基、2-(1-プロポキシカルボニル)エチル基、2-(イソプロポキシカルボニル)エチル基、2-(*n*-ブトキシカルボニル)エチル基、2-(*tert*-ブトキシカルボニル)エチル基、2-(2-ペントキシカルボニル)エチル基、2-(*n*-ヘキシルオキシカルボニル)エチル基、3-(メトキシカルボニル)プロピル基、3-(エトキシカルボニル)プロピル基、3-(1-プロポキシカルボニル)プロピル基、3-(イソプロポキシカルボニル)プロピル基、3-(*n*-ブトキシカルボニル)プロピル基、3-(*tert*-ブトキシカルボニル)プロピル基、3-(3-ペントキシカルボニル)プロピル基、3-(*n*-ヘキシルオキシカルボニル)プロピル基、4-(メトキシカルボニル)ブチル基、4-(エトキシカルボニル)ブチル基、4-(1-プロポキシカルボニル)ブチル基、4-(イソプロポキシカルボニル)ブチル基、4-(*n*-ブトキシカルボニル)ブチル基、4-(*tert*-ブトキシカルボニル)ブチル基、5-(メトキシカルボニル)ペンチル基、5-(エトキシカルボニル)ペンチル基、5-(プロポキシカルボニル)ペンチル基、5-(イソプロポキシカルボニル)ペンチル基、5-(*n*-ブトキシカルボニル)ペンチル基、5-(*tert*-ブトキシカルボニル)ペンチル基

、6-(メトキシカルボニル)ヘキシル基、6-(エトキシカルボニル)ヘキシル基、6-(プロポキシカルボニル)ヘキシル基、6-(イソプロポキシカルボニル)ヘキシル基、6-(n-ブトキシカルボニル)ヘキシル基、6-(tert-ブトキシカルボニル)ヘキシル基等を挙げることができる。

#### 【0086】

C5~8シクロアルキル基とは、構成する炭素原子数が5個ないしは8個の5員環、6員環、7員環及び8員環の環状アルキル基であって、例えば、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基、3,4-ジメチルシクロペンチル基、3,3-ジメチルシクロヘキシル基等を挙げることができる。

#### 【0087】

フェニルC1~6アルキル基(フェニル環上には、ハロゲン、ハロゲン置換もしくは未置換のC1~6アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換のC1~6アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換していてもよい)とは、無置換のフェニルC1~6アルキル基及びそれらの基を構成するフェニル環がハロゲン、ハロゲン置換もしくは未置換のC1~6アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換のC1~6アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換されている基であって、例えば、ベンジル基、1-フェネチル基、2-フェネチル基、3-フェニルプロピル基、2-フェニルプロピル基、4-フェニルブチル基、5-フェニルペンチル基、4-フェニルペンチル基、6-フェニルヘキシル基、2-フルオロベンジル基、3-フルオロベンジル基、4-フルオロベンジル基、2-クロロベンジル基、3-クロロベンジル基、4-クロロベンジル基、2-ブロモベンジル基、3-ブロモベンジル基、4-ブロモベンジル基、2-ヨードベンジル基、3-ヨードベンジル基、4-ヨードベンジル基、2,3-ジフルオロベンジル基、3,4-ジフルオロベンジル基、3,5-ジフルオロベンジル基、2,4-ジフルオロベンジル基、2,6-ジフルオロベンジル基、2,3-ジクロロベンジル基、3,4-ジクロロベンジル基、3,5-ジクロロベンジル基、2,4-ジクロロベンジル基、2,6-ジクロロベンジル基、2-メチルベンジル基、3-メチルベンジル基、4-メチルベンジル基、2

ートリフルオロメチルベンジル基、3-トリフルオロメチルベンジル基、4-トリフルオロメチルベンジル基、2-ペンタフルオロエトキシベンジル基、3-ペンタフルオロエチルベンジル基、4-ペンタフルオロエトキシベンジル基、2-メトキシベンジル基、3-メトキシベンジル基、4-メトキシベンジル基、2-トリフルオロメトキシベンジル基、3-トリフルオロメトキシベンジル基、4-トリフルオロメトキシベンジル基、2-ペンタフルオロエトキシベンジル基、3-ペンタフルオロエトキシベンジル基、4-ペンタフルオロエトキシベンジル基、2-(2-トリフルオロメチルフェニル)エチル基、2-(3-トリフルオロメチルフェニル)エチル基、2-(4-トリフルオロメチルフェニル)エチル基、2-(2-トリフルオロメトキシフェニル)エチル基、2-(3-トリフルオロメトキシフェニル)エチル基、2-(4-トリフルオロメトキシフェニル)エチル基、2-(2-ペンタフルオロエトキシフェニル)エチル基、2-(3-ペンタフルオロエトキシフェニル)エチル基、2-(4-ペンタフルオロエトキシフェニル)エチル基、3-(2-トリフルオロメトキシフェニル)プロピル基、3-(3-トリフルオロメトキシフェニル)プロピル基、3-(4-トリフルオロメトキシフェニル)プロピル基、3-(2-トリフルオロメチルフェニル)プロピル基、3-(3-トリフルオロメチルフェニル)プロピル基、3-(4-トリフルオロメチルフェニル)プロピル基、3-(3-ペンタフルオロエトキシフェニル)プロピル基、3-(4-ペンタフルオロエトキシフェニル)プロピル基、4-(3-ペンタフルオロエトキシフェニル)ブチル基、5-(4-トリフルオロメチルフェニル)ペンチル基、4-(4-トリフルオロメチルフェニル)ペンチル基、4-(4-トリフルオロメトキシフェニル)ペンチル基、6-(3-トリフルオロメチルフェニル)ヘキシル基、6-(4-トリフルオロメチルフェニル)ヘキシル基、6-(4-トリフルオロメトキシフェニル)ヘキシル基等を挙げることができる。

#### 【0088】

C1~6アルキルカルバモイル基とは、カルバモイル( $-CONH_2$ )基の水素の1つ又は2つが上記で定義されたC1~6アルキル基で置換された基であって、例えば、N-メチルカルバモイル基、N,N-ジメチルカルバモイル基、N



ーエチルカルバモイル基、N-*n*-プロピルカルバモイル基、N-イソプロピルカルバモイル基、N-*n*-ブチルカルバモイル基、N-*tert*-ブチルカルバモイル基、N-*n*-ペンチルカルバモイル基、N-*n*-ヘキシルカルバモイル基、N-メチル-N-エチルカルバモイル基、N-メチル-N-*n*-プロピルカルバモイル基、N-メチル-N-イソプロピルカルバモイル基、N-メチル-N-*n*-ブチルカルバモイル基、N-メチル-N-*tert*-ブチルカルバモイル基、N-メチル-N-*n*-ペンチルカルバモイル基、N-メチル-N-*n*-ヘキシルカルバモイル基、N-エチル-N-イソプロピルカルバモイル基、N-エチル-N-*tert*-ブチルカルバモイル基、N-プロピル-N-*tert*-ブチルカルバモイル基、N-イソプロピル-N-*tert*-ブチルカルバモイル基等を挙げることができる。

#### 【0089】

フェニル基（フェニル環には、ハロゲン、ハロゲン置換もしくは未置換のC1～6アルキル基、ハロゲン置換もしくは未置換のC1～6アルコキシ基、C1～6アルカノイル基、カルボキシル基、C1～6アルコキシカルボニル基、ベンジロキシカルボニル基、カルバモイル基、C1～6アルキルカルバモイル基、アミノスルホニル基及びモルホリノ基からなる群より選ばれた基が1～3個置換していてもよい）とは、先に定義したハロゲン、ハロゲン置換もしくは未置換のC1～6アルキル基、ハロゲン置換もしくは未置換のC1～6アルコキシ基、C1～6アルコキシカルボニル基、C1～6アルカノイル基が置換することのあるフェニル基及びカルボキシル基、アミノスルホニル基、モルホリノ基又はカルバモイル基で置換されたフェニル基を含む群より選択されるフェニル基であって、例えば、フェニル基、2-フルオロフェニル基、3-フルオロフェニル基、4-フルオロフェニル基、2-クロロフェニル基、3-クロロフェニル基、4-クロロフェニル基、2-ブロモフェニル基、3-ブロモフェニル基、4-ブロモフェニル基、2-ヨードフェニル基、3-ヨードフェニル基、4-ヨードフェニル基、2, 3-ジフルオロフェニル基、3, 4-ジフルオロフェニル基、3, 5-ジフルオロフェニル基、2, 4-ジフルオロフェニル基、2, 5-ジフルオロフェニル基、2, 6-ジフルオロフェニル基、2, 3-ジクロロフェニル基、3, 4-

ジクロロフェニル基、3, 5-ジクロロフェニル基、2, 4-ジクロロフェニル基、2, 5-ジクロロフェニル基、2, 6-ジクロロフェニル基、3, 4, 5-トリフルオロフェニル基、3, 4, 5-トリクロロフェニル基、2, 4, 6-トリフルオロフェニル基、2, 4, 6-トリクロロフェニル基、2-メチルフェニル基、3-メチルフェニル基、4-メチルフェニル基、2-トリフルオロメチルフェニル基、3-トリフルオロメチルフェニル基、4-トリフルオロメチルフェニル基、2-ペンタフルオロエチルフェニル基、3-ペンタフルオロエチルフェニル基、4-ペンタフルオロエチルフェニル基、2-イソプロピルフェニル基、3-イソプロピルフェニル基、4-イソプロピルフェニル基、2-tert-ブチルフェニル基、3-tert-ブチルフェニル基、4-tert-ブチルフェニル基、2-sec-ブチルフェニル基、3-sec-ブチルフェニル基、4-sec-ブチルフェニル基、2-n-ヘプタフルオロプロピルフェニル基、3-n-ヘプタフルオロプロピルフェニル基、4-n-ヘプタフルオロプロピルフェニル基、4-n-ペンチルフェニル基、4-n-ヘキシルフェニル基、2-メトキシフェニル基、3-メトキシフェニル基、4-メトキシフェニル基、2, 3-ジメトキシフェニル基、3-フルオロ-2-メトキシフェニル基、2-フルオロ-3-メトキシフェニル基、2-クロロ-4-メトキシフェニル基、2, 3, 4-トリメトキシフェニル基、3, 4, 5-トリメトキシフェニル基、2, 4, 6-トリメトキシフェニル基、2-トリフルオロメトキシフェニル基、3-トリフルオロメトキシフェニル基、4-トリフルオロメトキシフェニル基、2-ペンタフルオロエトキシフェニル基、3-ペンタフルオロエトキシフェニル基、4-ペンタフルオロエトキシフェニル基、2-イソプロポキシフェニル基、3-イソプロポキシフェニル基、4-イソプロポキシフェニル基、2-tert-ブトキシフェニル基、3-tert-ブトキシフェニル基、4-tert-ブトキシフェニル基、2-sec-ブトキシフェニル基、3-sec-ブトキシフェニル基、4-sec-ブトキシフェニル基、2-n-ヘプタフルオロプロポキシフェニル基、3-n-ヘプタフルオロプロポキシフェニル基、4-n-ヘプタフルオロプロポキシフェニル基、4-ペントキシフェニル基、4-ヘキシルオキシフェニル基、2-フォルミルフェニル基、3-フォルミルフェニル基、4-フォルミル

エニル基、2-アセチルフェニル基、3-アセチルフェニル基、4-アセチルフェニル基、2-プロピオニルフェニル基、3-プロピオニルフェニル基、4-プロピオニルフェニル基、2-n-ブチリルフェニル基、3-n-ブチリルフェニル基、4-n-ブチリルフェニル基、2-n-ペンタノイルフェニル基、3-n-ペンタノイルフェニル基、4-n-ペンタノイルフェニル基、2-n-ヘキサノイルフェニル基、3-n-ヘキサノイルフェニル基、4-n-ヘキサノイルフェニル基、2-メトキシカルボニルフェニル基、3-メトキシカルボニルフェニル基、4-メトキシカルボニルフェニル基、2-エトキシカルボニルフェニル基、3-エトキシカルボニルフェニル基、4-エトキシカルボニルフェニル基、2-n-プロポキシカルボニルフェニル基、3-n-プロポキシカルボニルフェニル基、4-n-プロポキシカルボニルフェニル基、2-n-ブトキシカルボニルフェニル基、3-n-ブトキシカルボニルフェニル基、4-n-ブトキシカルボニルフェニル基、2-tert-ブトキシカルボニルフェニル基、3-tert-ブトキシカルボニルフェニル基、4-tert-ブトキシカルボニルフェニル基、2-n-ペントキシカルボニルフェニル基、3-n-ペントキシカルボニルフェニル基、4-n-ペントキシカルボニルフェニル基、2-n-ヘキシロキシカルボニルフェニル基、3-n-ヘキシロキシカルボニルフェニル基、4-n-ヘキシロキシカルボニルフェニル基、2-ベンジルオキシカルボニルフェニル基、3-ベンジルオキシカルボニルフェニル基、4-ベンジルオキシカルボニルフェニル基、2-カルボキシルフェニル基、3-カルボキシルフェニル基、4-カルボキシルフェニル基、2-アミノスルホニルフェニル基、3-アミノスルホニルフェニル基、4-アミノスルホニルフェニル基、2-カルバモイルフェニル基、3-カルバモイルフェニル基、4-カルバモイルフェニル基、2-メチルカルバモイルフェニル基、3-メチルカルバモイルフェニル基、4-メチルカルバモイルフェニル基、2-エチルカルバモイルフェニル基、3-エチルカルバモイルフェニル基、4-エチルカルバモイルフェニル基、2-ジメチルカルバモイルフェニル基、3-ジメチルカルバモイルフェニル基、4-ジメチルカルバモイルフェニル基、2-ジエチルカルバモイルフェニル基、3-ジエチルカルバモイルフェニル基、4-ジエチルカルバモイルフェニル基、4-モルホリノフェニル基、

ル基、3-モルホリノフェニル基、4-モルホリノフェニル基等を挙げることができる。

### 【0090】

フェニル基（フェニル環上にハロゲン、ハロゲン置換もしくは未置換のC1～6アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換のC1～6アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換していてもよい）とは、無置換のフェニル基、上記定義されたハロゲン、ハロゲン置換もしくは未置換のC1～6アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換のC1～6アルコキシからなる群より選ばれた置換基を1ないし3個有するフェニル基であって、例えば、フェニル基、2-フルオロフェニル基、3-フルオロフェニル基、4-フルオロフェニル基、2-クロロフェニル基、3-クロロフェニル基、4-クロロフェニル基、2-ブロモフェニル基、3-ブロモフェニル基、4-ブロモフェニル基、2-ヨードフェニル基、3-ヨードフェニル基、4-ヨードフェニル基、2,3-ジフルオロフェニル基、3,4-ジフルオロフェニル基、3,5-ジフルオロフェニル基、2,4-ジフルオロフェニル基、2,5-ジフルオロフェニル基、2,6-ジフルオロフェニル基、2,3-ジクロロフェニル基、3,4-ジクロロフェニル基、3,5-ジクロロフェニル基、2,4-ジクロロフェニル基、2,5-ジクロロフェニル基、2,6-ジクロロフェニル基、3,4,5-トリフルオロフェニル基、3,4,5-トリクロロフェニル基、2,4,6-トリフルオロフェニル基、2,4,6-トリクロロフェニル基、2-メチルフェニル基、3-メチルフェニル基、4-メチルフェニル基、2-メチル-3-クロロフェニル基、3-メチル-4-クロロフェニル基、2-クロロ-4-メチルフェニル基、2-メチル-3-フルオロフェニル基、2-トリフルオロメチルフェニル基、3-トリフルオロメチルフェニル基、4-トリフルオロメチルフェニル基、2-ペンタフルオロエチルフェニル基、3-ペンタフルオロエチルフェニル基、4-ペンタフルオロエチルフェニル基、2-イソプロピルフェニル基、3-イソプロピルフェニル基、4-イソプロピルフェニル基、2-tert-ブチルフェニル基、3-tert-ブチルフェニル基、4-tert-ブチルフェニル基、2-sec-ブチルフェニル基、3-sec-ブチルフェニル基、4-sec-ブチルフェニル基

、2-n-ヘプタフルオロプロピルフェニル基、3-n-ヘプタフルオロプロピルフェニル基、4-n-ヘプタフルオロプロピルフェニル基、4-ペンチルフェニル基、4-ヘキシルフェニル基、2-メトキシフェニル基、3-メトキシフェニル基、4-メトキシフェニル基、3-クロロ-2-メトキシフェニル基、2-フルオロ-3-メトキシフェニル基、2-フルオロ-4-メトキシフェニル基、2,6-ジメトキシフェニル基、2,3,4-トリフルオロフェニル基、2,4,6-トリフルオロフェニル基、2-トリフルオロメトキシフェニル基、3-トリフルオロメトキシフェニル基、4-トリフルオロメトキシフェニル基、3-フルオロ-2-トリフルオロメトキシフェニル基、2-フルオロ-3-トリフルオロメトキシフェニル基、3-フルオロ-4-トリフルオロメトキシフェニル基、3-クロロ-2-トリフルオロメトキシフェニル基、2-クロロ-3-トリフルオロメトキシフェニル基、3-クロロ-4-トリフルオロメトキシフェニル基、2-ペンタフルオロエトキシフェニル基、3-ペンタフルオロエトキシフェニル基、4-ペンタフルオロエトキシフェニル基、3-クロロ-2-ペンタフルオロエトキシフェニル基、2-クロロ-3-ペンタフルオロエトキシフェニル基、3-クロロ-4-ペンタフルオロエトキシフェニル基、2-イソプロポキシフェニル基、3-イソプロポキシフェニル基、4-n-プロポキシフェニル基、4-イソプロポキシフェニル基、4-n-ブトキシフェニル基、2-tert-ブトキシフェニル基、3-tert-ブトキシフェニル基、4-tert-ブトキシフェニル基、2-sec-ブトキシフェニル基、3-sec-ブトキシフェニル基、4-sec-ブトキシフェニル基、2-n-ヘプタフルオロプロポキシフェニル基、3-n-ヘプタフルオロプロポキシフェニル基、4-n-ヘプタフルオロプロポキシフェニル基、4-n-ペントキシフェニル基、4-n-ヘキシルオキシフェニル基等を挙げることができる。

#### 【0091】

フェニルC1~6アルコキシカルボニル基（フェニル環上にハロゲン、ハロゲン置換もしくは未置換のC1~6アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換のC1~6アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換していてもよい）とは、上記で定義したハロゲン、ハロゲン置換もしくは未置換のC1

～6 アルキル基、ハロゲン置換もしくは未置換の C 1～6 アルコキシ基が置換していてもよいフェニル C 1～6 アルコキシ基とカルボニル基で構成される基であって、例えば、ベンジルオキシカルボニル基、2-フェニルエトキシカルボニル基、3-フェニルプロポキシカルボニル基、2-フェニルプロポキシカルボニル基、4-フェニルブトキシカルボニル基、5-フェニルペントキシカルボニル基、4-フェニルペントキシカルボニル基、6-フェニルヘキシルオキシカルボニル基、2-フルオロベンジルオキシカルボニル基、3-フルオロベンジルオキシカルボニル基、4-フルオロベンジルオキシカルボニル基、2-(2-フルオロフェニル)エトキシカルボニル基、2-(3-フルオロフェニル)エトキシカルボニル基、2-(4-フルオロフェニル)エトキシカルボニル基、2-クロロベンジルオキシカルボニル基、3-クロロベンジルオキシカルボニル基、4-クロロベンジルオキシカルボニル基、2-(2-クロロフェニル)エトキシカルボニル基、2-(3-クロロフェニル)エトキシカルボニル基、2-(4-クロロフェニル)エトキシカルボニル基、2-トリフルオロメチルベンジルキシカルボニル基、3-トリフルオロメチルベンジルオキシカルボニル基、4-トリフルオロメチルベンジルオキシカルボニル基、2-トリフルオロメトキシベンジルオキシカルボニル基、3-トリフルオロメトキシベンジルオキシカルボニル基、4-トリフルオロメトキシベンジルオキシカルボニル基、2-(2-トリフルオロメチルフェニル)エトキシカルボニル基、2-(3-トリフルオロメチルフェニル)エトキシカルボニル基、2-(4-トリフルオロメチルフェニル)エトキシカルボニル基、2-(2-トリフルオロメトキシフェニル)エトキシカルボニル基、2-(3-トリフルオロメトキシフェニル)エトキシカルボニル基、2-(4-トリフルオロメトキシフェニル)エトキシカルボニル基、3-(2-トリフルオロメチルフェニル)プロポキシカルボニル基、3-(3-トリフルオロメチルフェニル)プロポキシカルボニル基、3-(4-トリフルオロメチルフェニル)プロポキシカルボニル基、3-(2-トリフルオロメチルフェニル)プロポキシカルボニル基、3-(3-トリフルオロメトキシフェニル)プロポキシカルボニル基、3-(4-トリフルオロメトキシフェニル)プロポキシカルボニル基、4-(3-トリフルオロメチルフェニル)ブトキシカルボニル基、5-(4-トリフル

オロメチルフェニル) ペントキシカルボニル基、4- (4-トリフルオロメチルフェニル) ペントキシカルボニル基、4- (4-トリフルオロメトキシフェニル) ペントキシカルボニル基、6- (3-トリフルオロメチルフェニル) ヘキシルオキシカルボニル基、6- (4-トリフルオロメチルフェニル) ヘキシルオキシカルボニル基、6- (4-トリフルオロメトキシフェニル) ヘキシルオキシカルボニル基等を挙げることができる。

#### 【0092】

フェノキシ基 (フェニル環上にハロゲン置換もしくは未置換のC 1 ~ 6 アルキル基の少なくとも1種が置換していてもよい) とは、無置換のフェノキシ基又は上記で定義したハロゲン置換もしくは未置換のC 1 ~ 6 アルキル基が1ないし3個置換したフェノキシ基であって、例えば、フェノキシ基、2-メチルフェノキシ基、3-メチルフェノキシ基、4-メチルフェノキシ基、2-エチルフェノキシ基、3-エチルフェノキシ基、4-エチルフェノキシ基、4-n-プロピルフェノキシ基、4-tert-ブチルフェノキシ基、4-n-ブチルフェノキシ基、2-トリフルオロメチルフェノキシ基、3-トリフルオロメチルフェノキシ基、4-トリフルオロメチルフェノキシ基、2-ペンタフルオロエチルフェノキシ基、3-ペンタフルオロエチルフェノキシ基、2, 3-ジメチルフェノキシ基、3, 4, 5-トリメチルフェノキシ基、4-n-ペンチルフェノキシ基、4-n-ヘキシルフェノキシ基等を挙げることができる。

#### 【0093】

フェニルアミノ基 (フェニル環上にハロゲン置換もしくは未置換のC 1 ~ 6 アルキル基の少なくとも1種が置換していてもよい) とは、無置換のフェニルアミノ基 (別名: アニリノ基) 及び上記で定義したハロゲン置換もしくは未置換のC 1 ~ 6 アルキル基が1ないし3個置換したフェニルアミノ基であって、例えば、フェニルアミノ基、2-メチルフェニルアミノ基、3-メチルフェニルアミノ基、4-メチルフェニルアミノ基、2-エチルフェニルアミノ基、3-エチルフェニルアミノ基、4-エチルフェニルアミノ基、4-n-プロピルフェニルアミノ基、4-tert-ブチルフェニルアミノ基、4-n-ブチルフェニルアミノ基、2-トリフルオロメチルフェニルアミノ基、3-トリフルオロメチルフェニル

アミノ基、4-トリフルオロメチルフェニルアミノ基、2-ペンタフルオロエチルフェニルアミノ基、3-ペンタフルオロエチルフェニルアミノ基、2, 3-ジメチルフェニルアミノ基、3, 4, 5-トリメチルフェニルアミノ基、4-n-ペンチルフェニルアミノ基、4-n-ヘキシルフェニルアミノ基等を挙げることができる。

#### 【0094】

ハロゲン置換もしくは未置換の1-インドリニル基とは、無置換の1-インドリニル基及び4、5、6又は7位にフッ素、塩素、臭素又はヨウ素が置換した1-インドリニル基であって、例えば、1-インドリニル基、4-フルオロ-1-インドリニル基、5-フルオロ-1-インドリニル基、6-フルオロ-1-インドリニル基、7-フルオロ-1-インドリニル基、4-クロロ-1-インドリニル基、5-クロロ-1-インドリニル基、6-クロロ-1-インドリニル基、7-クロロ-1-インドリニル基、4-ブロモ-1-インドリニル基、5-ブロモ-1-インドリニル基、6-ブロモ-1-インドリニル基、7-ブロモ-1-インドリニル基、4-ヨード-1-インドリニル基、5-ヨード-1-インドリニル基、6-ヨード-1-インドリニル基、7-ヨード-1-インドリニル基等を挙げることができる。

#### 【0095】

ハロゲン置換もしくは未置換の2-イソインドリニル基とは、無置換の2-イソインドリニル基及び4、5、6又は7位にフッ素、塩素、臭素又はヨウ素が置換した2-イソインドリニル基であって、例えば、2-イソインドリニル基、4-フルオロ-2-イソインドリニル基、5-フルオロ-2-イソインドリニル基、6-フルオロ-2-イソインドリニル基、7-フルオロ-2-イソインドリニル基、4-クロロ-2-イソインドリニル基、5-クロロ-2-イソインドリニル基、6-クロロ-2-イソインドリニル基、7-クロロ-2-イソインドリニル基、4-ブロモ-2-イソインドリニル基、5-ブロモ-2-イソインドリニル基、6-ブロモ-2-イソインドリニル基、7-ブロモ-2-イソインドリニル基、4-ヨード-2-イソインドリニル基、5-ヨード-2-イソインドリニル基、6-ヨード-2-イソインドリニル基、7-ヨード-2-イソインドリニル基等を挙げることができる。



ル基等を挙げることができる。

#### 【0096】

ハロゲン置換もしくは未置換の1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-キノリニル基とは、無置換の1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-キノリニル基及び5、6、7又は8位にフッ素、塩素、臭素又はヨウ素が置換した1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-キノリニル基であって、例えば、1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-キノリニル基、5-フルオロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-キノリニル基、6-フルオロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-キノリニル基、7-フルオロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-キノリニル基、8-フルオロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-キノリニル基、5-クロロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-キノリニル基、6-クロロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-キノリニル基、7-クロロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-キノリニル基、8-クロロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-キノリニル基、5-ブロモ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-キノリニル基、6-ブロモ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-キノリニル基、7-ブロモ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-キノリニル基、8-ブロモ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-キノリニル基、5-ヨード-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-キノリニル基、6-ヨード-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-キノリニル基、7-ヨード-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-キノリニル基、8-ヨード-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-キノリニル基等を挙げることができる。

#### 【0097】

ハロゲン置換もしくは未置換の1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2-イソキノリニル基とは、無置換の1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2-イソキノリニル基及び5、6、7又は8位にフッ素、塩素、臭素又はヨウ素が置換した1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2-イソキノリニル基であって、例えば、1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2-イソキノリニル基、5-フルオロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2-イソキノリニル基、6-フルオロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2-イソキノリニル基、7-フルオロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2-

ーイソキノリニル基、8-フルオロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2-イソキノリニル基、5-クロロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2-イソキノリニル基、6-クロロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2-イソキノリニル基、7-クロロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2-イソキノリニル基、8-クロロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2-イソキノリニル基、5-ブロモ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2-イソキノリニル基、6-ブロモ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2-イソキノリニル基、7-ブロモ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2-イソキノリニル基、8-ブロモ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2-イソキノリニル基、5-ヨード-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2-イソキノリニル基、6-ヨード-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2-イソキノリニル基、7-ヨード-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2-イソキノリニル基、8-ヨード-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2-イソキノリニル基等を挙げることができる。

#### 【0098】

フェノキシ基（フェニル環上には、ハロゲン、シアノ基、ハロゲン置換もしくは未置換のC 1～6 アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換のC 1～6 アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換していてもよい）とは、無置換のフェノキシ基及び上記で定義したハロゲン、シアノ基、ハロゲン置換もしくは未置換のC 1～6 アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換のC 1～6 アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換したフェノキシ基であって、例えば、フェノキシ基、2-フルオロフェノキシ基、3-フルオロフェノキシ基、4-フルオロフェノキシ基、2-クロロフェノキシ基、3-クロロフェノキシ基、4-クロロフェノキシ基、4-ブロモフェノキシ基、3, 4-ジフルオロフェノキシ基、2-フルオロ-4-クロロフェノキシ基、3, 5-ジフルオロフェノキシ基、2-メチルフェノキシ基、3-メチルフェノキシ基、4-メチルフェノキシ基、2-エチルフェノキシ基、3-エチルフェノキシ基、4-エチルフェノキシ基、4-n-プロピルフェノキシ基、4-tert-ブチルフェノキシ基、4-n-ブチルフェノキシ基、2-トリフルオロメチルフェノキシ基、3-トリフルオロメチルフェノキシ基、4-トリフルオロメチルフ

エノキシ基、2-ペンタフルオロエチルフェノキシ基、3-ペンタフルオロエチルフェノキシ基、2, 3-ジメチルフェノキシ基、3, 4, 5-トリメチルフェノキシ基、4-n-ペンチルフェノキシ基、4-n-ヘキシルフェノキシ基、2-メトキシフェノキシ基、3-メトキシフェノキシ基、4-メトキシフェノキシ基、2-エトキシフェノキシ基、3-エトキシフェノキシ基、4-エトキシフェノキシ基、4-n-プロポキシフェノキシ基、4-tert-ブトキシフェノキシ基、4-n-ブトキシフェノキシ基、2-トリフルオロメトキシフェノキシ基、3-トリフルオロメトキシフェノキシ基、4-トリフルオロメトキシフェノキシ基、2-ペンタフルオロエトキシフェノキシ基、3-ペンタフルオロエトキシフェノキシ基、2, 3-ジメトキシフェノキシ基、3, 4, 5-トリメトキシフェノキシ基、4-n-ペンチルフェノキシ基、4-n-ヘキシルオキシフェノキシ基、2-シアノフェノキシ基、3-シアノフェノキシ基、4-シアノフェノキシ基等を挙げることができる。

#### 【0099】

フェニルC1~6アルキル基（フェニル環上には、ハロゲン、シアノ基、ハロゲン置換もしくは未置換のC1~6アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換のC1~6アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換していてもよい）とは、上記で定義されたフェニルC1~6アルキル基及びそれらの基を構成するフェニル環がハロゲン、シアノ基、ハロゲン置換もしくは未置換のC1~6アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換のC1~6アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換されているフェニルC1~6アルキル基であって、例えば、ベンジル基、1-フェネチル基、2-フェネチル基、3-フェニルプロピル基、2-フェニルプロピル基、4-フェニルブチル基、5-フェニルペンチル基、4-フェニルペンチル基、6-フェニルヘキシル基、4-シアノベンジル基、2-(4-シアノフェニル)エチル基、3-(4-シアノフェニル)プロピル基、2-(4-シアノフェニル)プロピル基、4-(4-シアノフェニル)ブチル基、5-(4-シアノフェニル)ペンチル基、4-(4-シアノフェニル)ペンチル基、6-(4-シアノフェニル)ヘキシル基、2-シアノベンジル基、2-(3-シアノフェニル)エチル基、3-(2-シアノフ

エニル) プロピル基、2-(2-シアノフェニル) プロピル基、4-(3-シアノフェニル) ブチル基、5-(2-シアノフェニル) ペンチル基、4-(3-シアノフェニル) ペンチル基、6-(3-シアノフェニル) ヘキシル基、2-フルオロベンジル基、3-フルオロベンジル基、4-フルオロベンジル基、2-クロロベンジル基、3-クロロベンジル基、4-クロロベンジル基、2-ブロモベンジル基、3-ブロモベンジル基、4-ブロモベンジル基、2-ヨードベンジル基、3-ヨードベンジル基、4-ヨードベンジル基、2, 3-ジフルオロベンジル基、3, 4-ジフルオロベンジル基、3, 5-ジフルオロベンジル基、2, 4-ジフルオロベンジル基、2, 5-ジフルオロベンジル基、2, 6-ジフルオロベンジル基、2, 3-ジクロロベンジル基、3, 4-ジクロロベンジル基、3, 5-ジクロロベンジル基、2, 4-ジクロロベンジル基、2, 5-ジクロロベンジル基、2, 6-ジクロロベンジル基、2-メチルベンジル基、2-トリフルオロメチルベンジル基、3-トリフルオロメチルベンジル基、4-トリフルオロメチルベンジル基、2-ペンタフルオロエチルベンジル基、3-ペンタフルオロエチルベンジル基、4-ペンタフルオロエチルベンジル基、2-メトキシベンジル基、2-トリフルオロメトキシベンジル基、3-トリフルオロメトキシベンジル基、4-トリフルオロメトキシベンジル基、2-ペンタフルオロエトキシベンジル基、3-ペンタフルオロエトキシベンジル基、4-ペンタフルオロエトキシベンジル基、2-(2-トリフルオロメチルフェニル) エチル基、2-(3-トリフルオロメチルフェニル) エチル基、2-(4-トリフルオロメチルフェニル) エチル基、2-(2-トリフルオロメトキシフェニル) エチル基、2-(3-トリフルオロメトキシフェニル) エチル基、2-(4-トリフルオロメトキシフェニル) エチル基、2-(2-ペンタフルオロエトキシフェニル) エチル基、2-(3-ペンタフルオロエトキシフェニル) エチル基、2-(4-ペンタフルオロエトキシフェニル) エチル基、3-(2-トリフルオロメチルフェニル) プロピル基、3-(3-トリフルオロメチルフェニル) プロピル基、3-(4-トリフルオロメチルフェニル) プロピル基、3-(2-トリフルオロメトキシフェニル) プロピル基、3-(3-トリフルオロメトキシフェニル) プロピル基、3-(4-トリフルオロメトキシフェニル) プロピル基、3-(3-ペンタフルオロエト

キシフェニル) プロピル基、3-(4-ペンタフルオロエトキシフェニル) プロピル基、4-(3-ペンタフルオロエトキシフェニル) ブチル基、5-(4-トリフルオロメチルフェニル) ペンチル基、4-(4-トリフルオロメチルフェニル) ペンチル基、4-(4-トリフルオロメトキシフェニル) ペンチル基、6-(3-トリフルオロメチルフェニル) ヘキシル基、6-(4-トリフルオロメチルフェニル) ヘキシル基、6-(4-トリフルオロメトキシフェニル) ヘキシル基等を挙げることができる。

### 【0100】

フェニル基(フェニル環上には、ハロゲン、シアノ基、ハロゲン置換もしくは未置換のC1~6アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換のC1~6アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換していてもよい)とは、無置換のフェニル基、上記で定義されたハロゲン、シアノ基、ハロゲン置換もしくは未置換のC1~6アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換のC1~6アルコキシ基からなる群より選ばれた置換基を1ないし3個有するフェニル基であって、例えば、フェニル基、2-フルオロフェニル基、3-フルオロフェニル基、4-フルオロフェニル基、2-クロロフェニル基、3-クロロフェニル基、4-クロロフェニル基、2-ブロモフェニル基、3-ブロモフェニル基、4-ブロモフェニル基、2-ヨードフェニル基、3-ヨードフェニル基、4-ヨードフェニル基、2,3-ジフルオロフェニル基、3,4-ジフルオロフェニル基、3,5-ジフルオロフェニル基、2,4-ジフルオロフェニル基、2,5-ジフルオロフェニル基、2,6-ジフルオロフェニル基、2,3-ジクロロフェニル基、3,4-ジクロロフェニル基、3,5-ジクロロフェニル基、2,4-ジクロロフェニル基、2,5-ジクロロフェニル基、2,6-ジクロロフェニル基、3,4,5-トリフルオロフェニル基、3,4,5-トリクロロフェニル基、2,4,6-トリフルオロフェニル基、2,4,6-トリクロロフェニル基、2-シアノフェニル基、3-シアノフェニル基、4-シアノフェニル基、2-メチルフェニル基、3-メチルフェニル基、4-メチルフェニル基、2-メチル-3-クロロフェニル基、3-メチル-4-クロロフェニル基、2-クロロ-4-メチルフェニル基、2-メチル-3-フルオロフェニル基、2-トリフルオロメチル

フェニル基、3-トリフルオロメチルフェニル基、4-トリフルオロメチルフェニル基、2-ペンタフルオロエチルフェニル基、3-ペンタフルオロエチルフェニル基、4-ペンタフルオロエチルフェニル基、2-n-プロピルフェニル基、3-n-プロピルフェニル基、4-n-プロピルフェニル基、2-イソプロピルフェニル基、3-イソプロピルフェニル基、4-イソプロピルフェニル基、2-n-ブチルフェニル基、3-n-ブチルフェニル基、4-n-ブチルフェニル基、2-tert-ブチルフェニル基、3-tert-ブチルフェニル基、4-tert-ブチルフェニル基、2-sec-ブチルフェニル基、3-sec-ブチルフェニル基、4-sec-ブチルフェニル基、2-n-ヘプタフルオロプロピルフェニル基、3-n-ヘプタフルオロプロピルフェニル基、4-n-ヘプタフルオロプロピルフェニル基、4-ペンチルフェニル基、4-ヘキシルフェニル基、2-メトキシフェニル基、3-メトキシフェニル基、4-メトキシフェニル基、2-メトキシ-3-クロロフェニル基、2-フルオロ-3-メトキシフェニル基、2-フルオロ-4-メトキシフェニル基、2,6-ジメトキシフェニル基、2,3,4-トリフルオロフェニル基、3,4,5-トリフルオロフェニル基、2-トリフルオロメトキシフェニル基、3-トリフルオロメトキシフェニル基、4-トリフルオロメトキシフェニル基、2-ペンタフルオロエトキシフェニル基、3-ペンタフルオロエトキシフェニル基、4-ペンタフルオロエトキシフェニル基、2-n-プロピルフェニル基、3-n-プロピルフェニル基、4-n-プロピルフェニル基、2-イソプロポキシフェニル基、3-イソプロポキシフェニル基、4-イソプロポキシフェニル基、2-n-ブトキシフェニル基、3-n-ブトキシフェニル基、4-n-ブトキシフェニル基、2-tert-ブトキシフェニル基、3-tert-ブトキシフェニル基、4-tert-ブトキシフェニル基、2-sec-ブトキシフェニル基、3-sec-ブトキシフェニル基、4-sec-ブトキシフェニル基、2-n-ヘプタフルオロプロポキシフェニル基、3-n-ヘプタフルオロプロポキシフェニル基、4-n-ヘプタフルオロプロポキシフェニル基、4-ペンチルフェニル基、4-ヘキシルオキシフェニル基等を挙げることができる。

【0101】

フェニルC 2～6 アルカノイル基（フェニル環上には、ハロゲン、ハロゲン置換もしくは未置換のC 1～6 アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換のC 1～6 アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換していてもよい）とは、例えば、フェニルアセチル基、3-フェニルプロピオニル基、4-フェニルブチリル基、5-フェニルペンタノイル基、6-フェニルヘキサノイル基、2-フルオロフェニルアセチル基、3-フルオロフェニルアセチル基、4-フルオロフェニルアセチル基、2-クロロフェニルアセチル基、3-クロロフェニルアセチル基、4-クロロフェニルアセチル基、2-ブロモフェニルアセチル基、3-ブロモフェニルアセチル基、4-ブロモフェニルアセチル基、2-メチルフェニルアセチル基、3-メチルフェニルアセチル基、4-メチルフェニルアセチル基、4-エチルフェニルアセチル基、4-n-プロピルフェニルアセチル基、4-n-ブチルフェニルアセチル基、4-n-ペンチルフェニルアセチル基、4-n-ヘキシルフェニルアセチル基、2-トリフルオロメチルフェニルアセチル基、3-トリフルオロメチルフェニルアセチル基、4-トリフルオロメチルフェニルアセチル基、2-メトキシフェニルアセチル基、3-メトキシフェニルアセチル基、4-メトキシフェニルアセチル基、4-エトキシフェニルアセチル基、4-n-プロポキシフェニルアセチル基、4-n-ブトキシフェニルアセチル基、4-n-ペントキシフェニルアセチル基、4-n-ヘキシルオキシフェニルアセチル基、2-トリフルオロメトキシフェニルアセチル基、3-トリフルオロメトキシフェニルアセチル基、4-トリフルオロメトキシフェニルアセチル基、3-フェニルプロピオニル基、3-（2-フルオロフェニル）プロピオニル基、3-（3-フルオロフェニル）プロピオニル基、3-（4-フルオロフェニル）プロピオニル基、3-（2-クロロフェニル）プロピオニル基、3-（3-クロロフェニル）プロピオニル基、3-（4-クロロフェニル）プロピオニル基、3-（2,3-ジクロロフェニル）プロピオニル基、3-（3,4-ジクロロフェニル）プロピオニル基、3-（3,5-ジクロロフェニル）プロピオニル基、4-（4-クロロフェニル）ブチリル基、5-（4-クロロフェニル）ペンタノイル基、6-（4-クロロフェニル）ヘキサノイル基、4-（4-ブロモフェニル）ブチリル基、5-（4-ブロモフェニル）ペンタノイル基、6-（4-ブロ

モフェニル) ヘキサノイル基、3-(2-メチルフェニル) プロピオニル基、3-(3-メチルフェニル) プロピオニル基、3-(4-メチルフェニル) プロピオニル基、3-(2-トリフルオロメチルフェニル) プロピオニル基、3-(3-トリフルオロメチルフェニル) プロピオニル基、3-(4-トリフルオロメチルフェニル) プロピオニル基、3-(2-トリフルオロメトキシフェニル) プロピオニル基、3-(3-トリフルオロメトキシフェニル) プロピオニル基、3-(4-トリフルオロメトキシフェニル) プロピオニル基、3-(2-メトキシフェニル) プロピオニル基、3-(3-メトキシフェニル) プロピオニル基、3-(4-メトキシフェニル) プロピオニル基、3-(2,3-ジメトキシフェニル) プロピオニル基、3-(3,4-ジメトキシフェニル) プロピオニル基、3-(3,5-ジメトキシフェニル) プロピオニル基、4-(4-トリフルオロメトキシフェニル) ブチリル基、5-(4-トリフルオロメトキシフェニル) ペンタノイル基、6-(4-トリフルオロメトキシフェニル) ヘキサノイル基、4-(4-トリフルオロメチルフェニル) ブチリル基、5-(4-トリフルオロメチルフェニル) ペンタノイル基、6-(4-トリフルオロメチルフェニル) ヘキサノイル基等を挙げることができる。

### 【0102】

ベンゾイル基(フェニル環上には、ハロゲン、ハロゲン置換もしくは未置換のC1~6アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換のC1~6アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換していてもよい)とは、例えば、ベンゾイル基、2-フルオロベンゾイル基、3-フルオロベンゾイル基、4-フルオロベンゾイル基、2,3-ジフルオロベンゾイル基、3,4-ジフルオロベンゾイル基、2-クロロベンゾイル基、3-クロロベンゾイル基、4-クロロベンゾイル基、2,3-ジクロロベンゾイル基、3,4-ジクロロベンゾイル基、2-ブロモベンゾイル基、3-ブロモベンゾイル基、4-ブロモベンゾイル基、2,3-ジブロモベンゾイル基、3,4-ジブロモベンゾイル基、2-メチルベンゾイル基、3-メチルベンゾイル基、4-メチルベンゾイル基、4-エチルベンゾイル基、4-n-プロピルベンゾイル基、4-n-ブチルベンゾイル基、4-n-ペンチルベンゾイル基、4-n-ヘキシルベンゾイル基、2,3-ジメ



チルベンゾイル基、3, 4-ジメチルベンゾイル基、2-ヨードベンゾイル基、3-ヨードベンゾイル基、4-ヨードベンゾイル基、2-トリフルオロメチルベンゾイル基、3-トリフルオロメチルベンゾイル基、4-トリフルオロメチルベンゾイル基、2, 3-ビストリフルオロメチルベンゾイル基、3, 4-ビストリフルオロメチルベンゾイル基、2-メトキシベンゾイル基、3-メトキシベンゾイル基、4-メトキシベンゾイル基、4-エトキシベンゾイル基、4-n-プロポキシベンゾイル基、4-n-ブトキシベンゾイル基、4-n-ペントキシベンゾイル基、4-n-ヘキシルオキシベンゾイル基、2-トリフルオロメトキシベンゾイル基、3-トリフルオロメトキシベンゾイル基、4-トリフルオロメトキシベンゾイル基等を挙げることができる。

### 【0103】

C1~8のアルコキシカルボニル基（アルコキシ基上には、ハロゲン、ジー（C1~6アルキル）アミノ基及びC1~6アルコキシ基から選ばれた基の少なくとも1種が置換していてもよい）とは、無置換のC1~8アルコキシ基又はハロゲン、ジー（C1~6アルキル）アミノ基及びC1~6アルコキシ基から選ばれた基の少なくとも1種が置換していてもよいC1~8のアルコキシ基とカルボニル基から誘導される基であって、例えば、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、n-プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、n-ブトキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基、n-ペントキシカルボニル基、n-ヘキシルオキシカルボニル基、n-ペントキシカルボニル基、n-オクチルオキシカルボニル基、トリフルオロメトキシカルボニル基、2, 2, 2-トリフルオロエトキシカルボニル基、ペンタフルオロエトキシカルボニル基、3-クロロプロポキシカルボニル基、2-クロロプロポキシカルボニル基、3-ヘプタフルオロプロポキシカルボニル基、4-クロロブトキシカルボニル基、5-クロロペントキシカルボニル基、6-クロロヘキシルオキシカルボニル基、7-クロロヘプチルオキシカルボニル基、8-クロロオクチルオキシカルボニル基、2-（ジメチルアミノ）エトキシカルボニル基、3-（ジメチルアミノ）プロポキシカルボニル基、4-（ジメチルアミノ）ブトキシカルボニル基、2-（ジエチルアミノ）エトキシカルボニル基、3-（ジエチルアミノ）プロポキシカル

ボニル基、2-（ジ-n-プロピルアミノ）エトキシカルボニル基、4-（ジエチルアミノ）ブトキシカルボニル基、4-（ジ-n-プロピルアミノ）ブトキシカルボニル基、5-（ジメチルアミノ）ペントキシカルボニル基、5-（ジエチルアミノ）ペントキシカルボニル基、6-（ジメチルアミノ）ヘキシルオキシカルボニル基、6-（ジエチルアミノ）ヘキシルオキシカルボニル基、7-（ジメチルアミノ）ヘプチルオキシカルボニル基、7-（ジエチルアミノ）ヘプチルオキシカルボニル基、8-（ジメチルアミノ）オクチルオキシカルボニル基、8-（ジエチルアミノ）オクチルオキシカルボニル基、2-メトキシエトキシカルボニル基、3-メトキシプロポキシカルボニル基、4-メトキシブトキシカルボニル基、2-（エトキシ）エトキシカルボニル基、3-（エトキシ）プロポキシカルボニル基、2-（3-プロポキシ）エトキシカルボニル基、4-（エトキシ）ブトキシカルボニル基、4-（3-プロポキシ）ブトキシカルボニル基、5-（メトキシ）ペントキシカルボニル基、5-（エトキシ）ペントキシカルボニル基、6-（メトキシ）ヘキシルオキシカルボニル基、6-（エトキシ）ヘキシルオキシカルボニル基、7-（メトキシ）ヘプチルオキシカルボニル基、7-（エトキシ）ヘプチルオキシカルボニル基、8-（メトキシ）オクチルオキシカルボニル基、8-（エトキシ）オクチルオキシカルボニル基等を挙げることができる。

#### 【0104】

フェニルC3～6アルケニルオキシカルボニル基（フェニル環上には、ハロゲン、ハロゲン置換もしくは未置換のC1～6アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換のC1～6アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換していてもよい）とは、無置換のフェニル基又はハロゲン、ハロゲン置換もしくは未置換のC1～6アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換のC1～6アルコキシ基から選ばれた基が置換されたフェニル基と炭素数3から6で少なくとも二重結合を1個有するアルケニルオキシ基とカルボニル基から構成される基である。これらの基はトランス体とシス体があり、本発明ではこれら両者が包含される。このようなフェニルC3～6アルケニルオキシカルボニル基としては、例えば、無置換の3-フェニル-2-プロペニルオキシカルボニル基（慣用名：シンナミルオキシカルボニル基）、4-フェニル-2-ブテニルオキシカルボニ

ル基、4-フェニル-3-ブテニルオキシカルボニル基、5-フェニル-2-ペンテニルオキシカルボニル基、5-フェニル-4-ペンテニルオキシカルボニル基、5-フェニル-3-ペンテニルオキシカルボニル基、6-フェニル-5-ペンテニルオキシカルボニル基、6-フェニル-4-ペンテニルオキシカルボニル基、6-フェニル-3-ヘキセニルオキシカルボニル基、6-フェニル-3-ヘキセニルオキシカルボニル基、3-(2-フルオロフェニル)-2-プロペニルオキシカルボニル基、3-(3-フルオロフェニル)-2-プロペニルオキシカルボニル基、3-(4-フルオロフェニル)-2-プロペニルオキシカルボニル基、3-(2,3-ジフルオロフェニル)-2-プロペニルオキシカルボニル基、3-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-プロペニルオキシカルボニル基、3-(3,4-ジフルオロフェニル)-2-プロペニルオキシカルボニル基、3-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-プロペニルオキシカルボニル基、3-(2-クロロフェニル)-2-プロペニルオキシカルボニル基、3-(3-クロロフェニル)-2-プロペニルオキシカルボニル基、3-(4-クロロフェニル)-2-プロペニルオキシカルボニル基、3-(2,3-ジクロロフェニル)-2-プロペニルオキシカルボニル基、3-(2,4-ジクロロフェニル)-2-プロペニルオキシカルボニル基、3-(3,4-ジクロロフェニル)-2-プロペニルオキシカルボニル基、3-(3,5-ジクロロフェニル)-2-プロペニルオキシカルボニル基、3-(2-ブロモフェニル)-2-プロペニルオキシカルボニル基、3-(3-ブロモフェニル)-2-プロペニルオキシカルボニル基、3-(4-ブロモフェニル)-2-プロペニルオキシカルボニル基、3-(2-メチルフェニル)-2-プロペニルオキシカルボニル基、3-(3-メチルフェニル)-2-プロペニルオキシカルボニル基、3-(4-メチルフェニル)-2-プロペニルオキシカルボニル基、3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-2-プロペニルオキシカルボニル基、3-(3-トリフルオロメチルフェニル)-2-プロペニルオキシカルボニル基、3-(4-トリフルオロメチルフェニル)-2-プロペニルオキシカルボニル基、3-(2-トリフルオロメトキシフェニル)-2-プロペニルオキシカルボニル基、3-(3-トリフルオロメトキシフェニル)-2-プロペニルオキシカルボニル基、3-(4-トリフルオロメ

トキシフェニル) - 2-プロペニルオキシカルボニル基、3-(2-メトキシフェニル) - 2-プロペニルオキシカルボニル基、3-(3-メトキシフェニル) - 2-プロペニルオキシカルボニル基、3-(4-メトキシフェニル) - 2-プロペニルオキシカルボニル基、3-(3, 4-ジメトキシフェニル) - 2-プロペニルオキシカルボニル基、3-(3, 5-ジメトキシフェニル) - 2-プロペニルオキシカルボニル基、4-(4-クロロフェニル) - 2-ブテニルオキシカルボニル基、4-(4-クロロフェニル) - 3-ブテニルオキシカルボニル基、5-(4-クロロフェニル) - 2-ペンテニルオキシカルボニル基、5-(4-クロロフェニル) - 4-ペンテニルオキシカルボニル基、5-(4-クロロフェニル) - 3-ペンテニルオキシカルボニル基、6-(4-クロロフェニル) - 5-ヘキセニルオキシカルボニル基、6-(4-クロロフェニル) - 4-ヘキセニルオキシカルボニル基、6-(4-クロロフェニル) - 3-ヘキセニルオキシカルボニル基、6-(4-クロロフェニル) - 3-ヘキセニルオキシカルボニル基等を挙げることができる。

### 【0105】

フェノキシカルボニル基(フェニル環上には、ハロゲン、ハロゲン置換もしくは未置換のC1~6アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換のC1~6アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換していてもよい)とは、例えば、フェノキシカルボニル基、2-フルオロフェノキシカルボニル基、3-フルオロフェノキシカルボニル基、4-フルオロフェノキシカルボニル基、2-クロロフェノキシカルボニル基、3-クロロフェノキシカルボニル基、4-クロロフェノキシカルボニル基、4-ブロモフェノキシカルボニル基、3, 4-ジフルオロフェノキシカルボニル基、2-フルオロ-4-クロロフェノキシカルボニル基、3, 5-ジフルオロフェノキシカルボニル基、2-メチルフェノキシカルボニル基、3-メチルフェノキシカルボニル基、4-メチルフェノキシカルボニル基、2-エチルフェノキシカルボニル基、3-エチルフェノキシカルボニル基、4-エチルフェノキシカルボニル基、4-プロピルフェノキシカルボニル基、4-tert-ブチルフェノキシカルボニル基、4-n-ブチルフェノキシカルボニル基、2-トリフルオロメチルフェノキシカルボニル基、3-トリフ

ルオロメチルフェノキシカルボニル基、4-トリフルオロメチルフェノキシカルボニル基、2-ペンタフルオロエチルフェノキシカルボニル基、3-ペンタフルオロエチルフェノキシカルボニル基、2, 3-ジメチルフェノキシカルボニル基、3, 4, 5-トリメチルフェノキシカルボニル基、4-n-ペンチルフェノキシカルボニル基、4-n-ヘキシルフェノキシカルボニル基、2-メトキシフェノキシカルボニル基、3-メトキシフェノキシカルボニル基、4-メトキシフェノキシカルボニル基、2-エトキシフェノキシカルボニル基、3-エトキシフェノキシカルボニル基、4-エトキシフェノキシカルボニル基、4-n-プロポキシフェノキシカルボニル基、4-tert-ブトキシフェノキシカルボニル基、4-ブトキシフェノキシカルボニル基、2-トリフルオロメトキシフェノキシカルボニル基、3-トリフルオロメトキシフェノキシカルボニル基、4-トリフルオロメトキシフェノキシカルボニル基、2-ペンタフルオロエトキシフェノキシカルボニル基、3-ペンタフルオロエトキシフェノキシカルボニル基、2, 3-ジメトキシフェノキシカルボニル基、3, 4, 5-トリメトキシフェノキシカルボニル基、4-n-ペントキシフェノキシカルボニル基、4-n-ヘキシルオキシフェノキシカルボニル基等を挙げることができる。

#### 【0106】

フェニルC1~6アルキルカルバモイル基（フェニル環上には、ハロゲン、ハロゲン置換もしくは未置換のC1~6アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換のC1~6アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換していてもよい）とは、例えば、ベンジルカルバモイル基、2-フェネチルカルバモイル基、3-フェニルプロピルカルバモイル基、2-フェニルプロピルカルバモイル基、4-フェニルブチルカルバモイル基、5-フェニルペンチルカルバモイル基、4-フェニルペンチルカルバモイル基、6-フェニルヘキシルカルバモイル基、2-フルオロベンジルカルバモイル基、3-フルオロベンジルカルバモイル基、4-フルオロベンジルカルバモイル基、2-クロロベンジルカルバモイル基、3-クロロベンジルカルバモイル基、4-クロロベンジルカルバモイル基、2-ブロモベンジルカルバモイル基、3-ブロモベンジルカルバモイル基、4-ブロモベンジルカルバモイル基、2-ヨードベンジルカルバモイル基、3-ヨ

ードベンジルカルバモイル基、4-ヨードベンジルカルバモイル基、N-ベンジルーN-メチルカルバモイル基、N-メチルーN-(2-フェネチル)カルバモイル基、N-メチルーN-(3-フェニルプロピル)カルバモイル基、N-メチルーN-(2-フェニルプロピル)カルバモイル基、N-メチルーN-(4-フェニルブチル)カルバモイル基、N-メチルーN-(5-フェニルペンチル)カルバモイル基、N-メチルーN-(4-フェニルペンチル)カルバモイル基、N-メチルーN-(6-フェニルヘキシル)カルバモイル基、N-(2-フルオロベンジル)-N-メチルカルバモイル基、N-(3-フルオロベンジル)-N-メチルカルバモイル基、N-(4-フルオロベンジル)-N-メチルカルバモイル基、N-(2-クロロベンジル)-N-メチルカルバモイル基、N-(3-クロロベンジル)-N-メチルカルバモイル基、N-(4-クロロベンジル)-N-メチルカルバモイル基、N-(2-ブロモベンジル)-N-メチルカルバモイル基、N-(3-ブロモベンジル)-N-メチルカルバモイル基、N-(4-ブロモベンジル)-N-メチルカルバモイル基、N、N-ジベンジルカルバモイル基、N-ベンジルーN-(2-フェネチル)カルバモイル基、N-ベンジルーN-(3-フェニルプロピル)カルバモイル基、N-ベンジルーN-(2-フェニルプロピル)カルバモイル基、N-ベンジルーN-(4-フェニルブチル)カルバモイル基、N-ベンジルーN-(5-フェニルペンチル)カルバモイル基、N-ベンジルーN-(4-フェニルペンチル)カルバモイル基、N-ベンジルーN-(6-フェニルヘキシル)カルバモイル基、N-ベンジルーN-(2-フルオロベンジル)カルバモイル基、N-ベンジルーN-(3-フルオロベンジル)カルバモイル基、N-ベンジルーN-(4-フルオロベンジル)カルバモイル基、N-ベンジルーN-(2-クロロベンジル)カルバモイル基、N-ベンジルーN-(3-クロロベンジル)カルバモイル基、N-ベンジルーN-(4-クロロベンジル)カルバモイル基、N-ベンジルーN-(2-ブロモベンジル)カルバモイル基、N-ベンジルーN-(3-ブロモベンジル)カルバモイル基、N-ベンジルーN-(4-ブロモベンジル)カルバモイル基、2,3-ジフルオロベンジルカルバモイル基、3,4-ジフルオロベンジルカルバモイル基、3,5-ジフルオロベンジルカルバモイル基、2,4-ジフルオロベンジルカルバモイル基、2,

6-ジフルオロベンジルカルバモイル基、2, 3-ジクロロベンジルカルバモイル基、3, 4-ジクロロベンジルカルバモイル基、3, 5-ジクロロベンジルカルバモイル基、2, 4-ジクロロベンジルカルバモイル基、2, 6-ジクロロベンジルカルバモイル基、2-メチルベンジルカルバモイル基、3-メチルベンジルカルバモイル基、4-メチルベンジルカルバモイル基、2-トリフルオロメチルベンジルカルバモイル基、3-トリフルオロメチルベンジルカルバモイル基、4-トリフルオロメチルベンジルカルバモイル基、2-ペンタフルオロエチルベンジルカルバモイル基、3-ペンタフルオロエチルベンジルカルバモイル基、4-ペンタフルオロエチルベンジルカルバモイル基、2-メトキシベンジルカルバモイル基、2-トリフルオロメトキシベンジルカルバモイル基、3-トリフルオロメトキシベンジルカルバモイル基、4-トリフルオロメトキシベンジルカルバモイル基、2-ペンタフルオロエトキシベンジルカルバモイル基、3-ペンタフルオロエトキシベンジルカルバモイル基、4-ペンタフルオロエトキシベンジルカルバモイル基、2-(2-トリフルオロメチルフェニル)エチルカルバモイル基、2-(3-トリフルオロメチルフェニル)エチルカルバモイル基、2-(4-トリフルオロメチルフェニル)エチルカルバモイル基、2-(2-トリフルオロメトキシフェニル)エチルカルバモイル基、2-(3-トリフルオロメトキシフェニル)エチルカルバモイル基、2-(4-トリフルオロメトキシフェニル)エチルカルバモイル基、2-(2-ペンタフルオロエトキシフェニル)エチルカルバモイル基、2-(3-ペンタフルオロエトキシフェニル)エチルカルバモイル基、2-(4-ペンタフルオロエトキシフェニル)エチルカルバモイル基、3-(2-トリフルオロメチルフェニル)プロピルカルバモイル基、3-(3-トリフルオロメチルフェニル)プロピルカルバモイル基、3-(4-トリフルオロメチルフェニル)プロピルカルバモイル基、3-(2-トリフルオロメトキシフェニル)プロピルカルバモイル基、3-(3-トリフルオロメトキシフェニル)プロピルカルバモイル基、3-(4-トリフルオロメトキシフェニル)プロピルカルバモイル基、3-(3-ペンタフルオロエトキシフェニル)プロピルカルバモイル基、3-(4-ペンタフルオロエトキシフェニル)プロピルカルバモイル基、4-(3-ペンタフルオロエトキシフェニル)ブチルカルバモイル基、5-

(4-トリフルオロメチルフェニル)ペンチルカルバモイル基、4-(4-トリフルオロメチルフェニル)ペンチルカルバモイル基、4-(4-トリフルオロメトキシフェニル)ペンチルカルバモイル基、6-(3-トリフルオロメチルフェニル)ヘキシルカルバモイル基、6-(4-トリフルオロメチルフェニル)ヘキシルカルバモイル基、6-(4-トリフルオロメトキシフェニル)ヘキシルカルバモイル基等を挙げることができる。

#### 【0107】

フェニルカルバモイル基(フェニル環上には、ハロゲン、ハロゲン置換もしくは未置換のC1~6アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換のC1~6アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換していてもよい)とは、フェニル環上にハロゲン、ハロゲン置換もしくは未置換のC1~6アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換のC1~6アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換していてもよいアニリン、N-メチルアニリン又はN-ベンジルアニリンとカルボニル基から構成される基であって、例えば、フェニルカルバモイル基、2-フルオロフェニルカルバモイル基、3-フルオロフェニルカルバモイル基、4-フルオロフェニルカルバモイル基、2-クロロフェニルカルバモイル基、3-クロロフェニルカルバモイル基、4-クロロフェニルカルバモイル基、2-ブロモフェニルカルバモイル基、3-ブロモフェニルカルバモイル基、4-ブロモフェニルカルバモイル基、2-ヨードフェニルカルバモイル基、3-ヨードフェニルカルバモイル基、4-ヨードフェニルカルバモイル基、2,3-ジフルオロフェニルカルバモイル基、3,4-ジフルオロフェニルカルバモイル基、3,5-ジフルオロフェニルカルバモイル基、2,4-ジフルオロフェニルカルバモイル基、2,6-ジフルオロフェニルカルバモイル基、2,3-ジクロロフェニルカルバモイル基、3,4-ジクロロフェニルカルバモイル基、3,5-ジクロロフェニルカルバモイル基、2,4-ジクロロフェニルカルバモイル基、2,6-ジクロロフェニルカルバモイル基、3,4,5-トリフルオロフェニルカルバモイル基、3,4,5-トリクロロフェニルカルバモイル基、2,4,6-トリフルオロフェニルカルバモイル基、2,4,6-トリクロロフェニルカルバモイル基、2-メチルフェニルカルバモイル基、3-メチルフ



エニルカルバモイル基、4-メチルフェニルカルバモイル基、2-メチル-3-クロロフェニルカルバモイル基、3-メチル-4-クロロフェニルカルバモイル基、2-クロロ-4-メチルフェニルカルバモイル基、2-メチル-3-フルオロフェニルカルバモイル基、2-トリフルオロメチルフェニルカルバモイル基、3-トリフルオロメチルフェニルカルバモイル基、4-トリフルオロメチルフェニルカルバモイル基、N-メチル-N-フェニルカルバモイル基、N-(2-フルオロフェニル)-N-メチルカルバモイル基、N-(3-フルオロフェニル)-N-メチルカルバモイル基、N-(4-フルオロフェニル)-N-メチルカルバモイル基、N-(2-クロロフェニル)-N-メチルカルバモイル基、N-(3-クロロフェニル)-N-メチルカルバモイル基、N-(4-クロロフェニル)-N-メチルカルバモイル基、N-(4-ブromoフェニル)-N-メチルカルバモイル基、N-(2-ヨードフェニル)-N-メチルカルバモイル基、N-(3-ヨードフェニル)-N-メチルカルバモイル基、N-(4-ヨードフェニル)-N-メチルカルバモイル基、N-(2,3-ジフルオロフェニル)-N-メチルカルバモイル基、N-(3,4-ジフルオロフェニル)-N-メチルカルバモイル基、N-(3,5-ジフルオロフェニル)-N-メチルカルバモイル基、N-(2,4-ジフルオロフェニル)-N-メチルカルバモイル基、N-(2,6-ジフルオロフェニル)-N-メチルカルバモイル基、N-(2,3-ジクロロフェニル)-N-メチルカルバモイル基、N-(3,4-ジクロロフェニル)-N-メチルカルバモイル基、N-(3,5-ジクロロフェニル)-N-メチルカルバモイル基、N-(2,4-ジクロロフェニル)-N-メチルカルバモイル基、N-(2,6-ジクロロフェニル)-N-メチルカルバモイル基、N-(3,4,5-トリフルオロフェニル)-N-メチルカルバモイル基、N-(3,4,5-トリクロロフェニル)-N-メチルカルバモイル基、N-(2,4,6-トリフルオロフェニル)-N-メチルカルバモイル基、N-(2,4,6-トリクロロフェニル)-N-メチルカルバモイル基、N-(2-メチルフェニル)-N-メチルカルバモイル基、N-(3-メチルフェニル)-N-メチルカルバモイル基、N-(4-メチルフェニル)-N-メチルカルバモイル基、N-(2-メチル-3-クロロフェニル)-N-メチルカルバモイル基、N-(3-メチル-4

ークロロフェニル)ーNーメチルカルバモイル基、Nー(2ークロロー4ーメチルフェニル)ーNーメチルカルバモイル基、Nー(2ーメチルー3ーフルオロフェニル)ーNーメチルカルバモイル基、Nー(2ートリフルオロメチルフェニル)ーNーメチルカルバモイル基、Nー(4ートリフルオロメチルフェニル)ーNーメチルカルバモイル基、NーベンジルーNーフェニルカルバモイル基、NーベンジルーNー(2ーフルオロフェニル)カルバモイル基、NーベンジルーNー(3ーフルオロフェニル)カルバモイル基、NーベンジルーNー(4ーフルオロフェニル)カルバモイル基、NーベンジルーNー(2ークロロフェニル)カルバモイル基、NーベンジルーNー(3ークロロフェニル)カルバモイル基、NーベンジルーNー(4ークロロフェニル)カルバモイル基、NーベンジルーNー(2ーブロモフェニル)カルバモイル基、NーベンジルーNー(3ーブロモフェニル)カルバモイル基、NーベンジルーNー(4ーブロモフェニル)カルバモイル基、NーベンジルーNー(2ーヨードフェニル)カルバモイル基、NーベンジルーNー(3ーヨードフェニル)カルバモイル基、NーベンジルーNー(4ーヨードフェニル)カルバモイル基、NーベンジルーNー(2, 3ージフルオロフェニル)カルバモイル基、NーベンジルーNー(3, 4ージフルオロフェニル)カルバモイル基、NーベンジルーNー(3, 5ージフルオロフェニル)カルバモイル基、NーベンジルーNー(2, 4ージフルオロフェニル)カルバモイル基、NーベンジルーNー(2, 6ージフルオロフェニル)カルバモイル基、NーベンジルーNー(2, 3ージクロロフェニル)カルバモイル基、NーベンジルーNー(3, 4ージクロロフェニル)カルバモイル基、NーベンジルーNー(3, 5ージクロロフェニル)カルバモイル基、NーベンジルーNー(2, 4ージクロロフェニル)カルバモイル基、NーベンジルーNー(2, 6ージクロロフェニル)カルバモイル基、NーベンジルーNー(3, 4, 5ートリフルオロフェニル)カルバモイル基、NーベンジルーNー(3, 4, 5ートリクロロフェニル)カルバモイル基、NーベンジルーNー(2, 4, 6ートリフルオロフェニル)カルバモイル基、NーベンジルーNー(2, 4, 6ートリクロロフェニル)カルバモイル基、NーベンジルーNー(2ーメチルフェニル)カルバモイル基、NーベンジルーNー(3ーメチルフェニル)カルバモイル基、NーベンジルーNー(4ーメチルフェニル

カルバモイル基、N-ベンジル-N-(2-メチル-3-クロロフェニル)カルバモイル基、N-ベンジル-N-(3-メチル-4-クロロフェニル)カルバモイル基、N-ベンジル-N-(2-クロロ-4-メチルフェニル)カルバモイル基、N-ベンジル-N-(2-メチル-3-フルオロフェニル)カルバモイル基、N-ベンジル-N-(2-トリフルオロメチルフェニル)カルバモイル基、N-ベンジル-N-(3-トリフルオロメチルフェニル)カルバモイル基、N-ベンジル-N-(4-トリフルオロメチルフェニル)カルバモイル基、2-ペンタフルオロエチルフェニルカルバモイル基、3-ペンタフルオロエチルフェニルカルバモイル基、4-ペンタフルオロエチルフェニルカルバモイル基、2-イソプロピルフェニルカルバモイル基、3-イソプロピルフェニルカルバモイル基、4-イソプロピルフェニルカルバモイル基、2-tert-ブチルフェニルカルバモイル基、3-tert-ブチルフェニルカルバモイル基、4-tert-ブチルフェニルカルバモイル基、2-sec-ブチルフェニルカルバモイル基、3-sec-ブチルフェニルカルバモイル基、4-sec-ブチルフェニルカルバモイル基、2-n-ヘプタフルオロプロピルフェニルカルバモイル基、3-n-ヘプタフルオロプロピルフェニルカルバモイル基、4-n-ヘプタフルオロプロピルフェニルカルバモイル基、4-n-ペンチルフェニルカルバモイル基、4-n-ヘキシルフェニルカルバモイル基、2-メトキシフェニルカルバモイル基、3-メトキシフェニルカルバモイル基、4-メトキシフェニルカルバモイル基、2-メトキシ-3-クロロフェニルカルバモイル基、2-フルオロ-3-メトキシフェニルカルバモイル基、2-フルオロ-4-メトキシフェニルカルバモイル基、2,6-ジメトキシフェニルカルバモイル基、2,3,4-トリフルオロフェニルカルバモイル基、3,4,5-トリフルオロフェニルカルバモイル基、2-トリフルオロメトキシフェニルカルバモイル基、3-トリフルオロメトキシフェニルカルバモイル基、4-トリフルオロメトキシフェニルカルバモイル基、2-ペンタフルオロエトキシフェニルカルバモイル基、3-ペンタフルオロエトキシフェニルカルバモイル基、4-ペンタフルオロエトキシフェニルカルバモイル基、2-イソプロポキシフェニルカルバモイル基、3-イソプロポキシフェニルカルバモイル基、4-イソプロポキシフェニルカルバモイル基、2-tert-

プトキシフェニルカルバモイル基、3-tert-プトキシフェニルカルバモイル基、4-tert-プトキシフェニルカルバモイル基、2-sec-プトキシフェニルカルバモイル基、3-sec-プトキシフェニルカルバモイル基、4-sec-プトキシフェニルカルバモイル基、2-n-ヘプタフルオロプロポキシフェニルカルバモイル基、3-n-ヘプタフルオロプロポキシフェニルカルバモイル基、4-n-ヘプタフルオロプロポキシフェニルカルバモイル基、4-n-ペントキシフェニルカルバモイル基、4-n-ヘキシルオキシフェニルカルバモイル基等を挙げることができる。

#### 【0108】

ベンゼン環上にハロゲンが置換していてもよい2-ベンゾフラニルメチル基とは、例えば、4-フルオロ-2-ベンゾフラニルメチル基、5-フルオロ-2-ベンゾフラニルメチル基、6-フルオロ-2-ベンゾフラニルメチル基、7-フルオロ-2-ベンゾフラニルメチル基、4-クロロ-2-ベンゾフラニルメチル基、5-クロロ-2-ベンゾフラニルメチル基、6-クロロ-2-ベンゾフラニルメチル基、7-クロロ-2-ベンゾフラニルメチル基、4-ブロモ-2-ベンゾフラニルメチル基、5-ブロモ-2-ベンゾフラニルメチル基、6-ブロモ-2-ベンゾフラニルメチル基、7-ブロモ-2-ベンゾフラニルメチル基、4-ヨード-2-ベンゾフラニルメチル基、5-ヨード-2-ベンゾフラニルメチル基、6-ヨード-2-ベンゾフラニルメチル基、7-ヨード-2-ベンゾフラニルメチル基等を挙げることができる。

#### 【0109】

C1~8のアルコキシカルボニル基とは、炭素数1ないしは8個からなる脂肪族アルコールとカルボニル基から誘導される基であって、例えば、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、n-プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、n-プトキシカルボニル基、tert-プトキシカルボニル基、n-ペントキシカルボニル基、n-ヘキシルオキシカルボニル基、n-ヘプチルオキシカルボニル基、n-オクチルオキシカルボニル基等を挙げることができる。

#### 【0110】

フェニルC 1～6 アルキル基（フェニル環上には、ハロゲン、ハロゲン置換もしくは未置換のC 1～6 アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換のC 1～6 アルコキシ基及びジメチルアミノ基からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換していてもよい）とは、無置換のフェニルC 1～6 アルキル基及びそれらの基を構成するフェニル環がハロゲン、ハロゲン置換もしくは未置換のC 1～6 アルキル基、ハロゲン置換もしくは未置換のC 1～6 アルコキシ基及びジメチルアミノ基からなる群より選ばれた基の少なくとも1種で置換されている基であって、例えば、ベンジル基、1-フェネチル基、2-フェネチル基、3-フェニルプロピル基、2-フェニルプロピル基、4-フェニルブチル基、5-フェニルペンチル基、4-フェニルペンチル基、6-フェニルヘキシル基、2-フルオロベンジル基、3-フルオロベンジル基、4-フルオロベンジル基、2-クロロベンジル基、3-クロロベンジル基、4-クロロベンジル基、2-ブロモベンジル基、3-ブロモベンジル基、4-ブロモベンジル基、2-ヨードベンジル基、3-ヨードベンジル基、4-ヨードベンジル基、2, 3-ジフルオロベンジル基、3, 4-ジフルオロベンジル基、3, 5-ジフルオロベンジル基、2, 4-ジフルオロベンジル基、2, 6-ジフルオロベンジル基、2, 3-ジクロロベンジル基、3, 4-ジクロロベンジル基、3, 5-ジクロロベンジル基、2, 4-ジクロロベンジル基、2, 6-ジクロロベンジル基、2-トリフルオロメチルベンジル基、3-トリフルオロメチルベンジル基、4-トリフルオロメチルベンジル基、2-ペンタフルオロエチルベンジル基、3-ペンタフルオロエチルベンジル基、4-ペンタフルオロエチルベンジル基、2-トリフルオロメトキシベンジル基、3-トリフルオロメトキシベンジル基、4-トリフルオロメトキシベンジル基、2-ペンタフルオロエトキシベンジル基、3-ペンタフルオロエトキシベンジル基、4-ペンタフルオロエトキシベンジル基、2-（2-トリフルオロメチルフェニル）エチル基、2-（3-トリフルオロメチルフェニル）エチル基、2-（4-トリフルオロメチルフェニル）エチル基、2-（2-トリフルオロメトキシフェニル）エチル基、2-（3-トリフルオロメトキシフェニル）エチル基、2-（4-トリフルオロメトキシフェニル）エチル基、2-（2-ペンタフルオロエトキシフェニル）エチル基、2-（3-ペンタフルオロエトキシフェニル）エ

チル基、2-（4-ペンタフルオロエトキシフェニル）エチル基、3-（2-トリフルオロメチルフェニル）プロピル基、3-（3-トリフルオロメチルフェニル）プロピル基、3-（4-トリフルオロメチルフェニル）プロピル基、3-（2-トリフルオロメトキシフェニル）プロピル基、3-（3-トリフルオロメトキシフェニル）プロピル基、3-（4-トリフルオロメトキシフェニル）プロピル基、3-（3-ペンタフルオロエトキシフェニル）プロピル基、3-（4-ペンタフルオロエトキシフェニル）プロピル基、4-（3-ペンタフルオロエトキシフェニル）ブチル基、5-（4-トリフルオロメチルフェニル）ペンチル基、4-（4-トリフルオロメチルフェニル）ペンチル基、4-（4-トリフルオロメトキシフェニル）ペンチル基、6-（3-トリフルオロメチルフェニル）ヘキシル基、6-（4-トリフルオロメチルフェニル）ヘキシル基、6-（4-トリフルオロメトキシフェニル）ヘキシル基、2-ジメチルアミノベンジル基、3-ジメチルアミノベンジル基、4-ジメチルアミノベンジル基、2-（2-ジメチルアミノフェニル）エチル基、2-（3-ジメチルアミノフェニル）エチル基、2-（4-ジメチルアミノフェニル）エチル基、3-（2-ジメチルアミノフェニル）プロピル基、3-（3-ジメチルアミノフェニル）プロピル基、3-（4-ジメチルアミノフェニル）プロピル基等を挙げることができる。

### 【0111】

フェノキシC1～6アルキル基（フェニル環上には、ハロゲン、ハロゲン置換もしくは未置換のC1～6アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換のC1～6アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換していてもよい）とは、無置換のフェノキシ基及び上記で定義したハロゲン置換もしくは未置換のC1～6アルキル基、ハロゲン置換もしくは未置換のC1～6アルコキシ基及びハロゲンからなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換したフェノキシ基とC1～6アルキル基で構成される基であって、例えば、フェノキシメチル基、2-フェノキシエチル基、3-フェノキシプロピル基、4-フェノキシブチル基、5-フェノキシペンチル基、6-フェノキシヘキシル基、4-フルオロフェノキシメチル基、2-（4-フルオロフェノキシ）エチル基、3-（4-フルオロフェノキシ）プロピル基、4-（4-フルオロフェノキシ）ブチル基、5-（

4-フルオロフェノキシ)ペンチル基、6-(4-フルオロフェノキシ)ヘキシル基、4-クロロフェノキシメチル基、2-(4-クロロフェノキシ)エチル基、3-(4-クロロフェノキシ)プロピル基、4-(4-クロロフェノキシ)ブチル基、5-(4-クロロフェノキシ)ペンチル基、6-(4-クロロフェノキシ)ヘキシル基、4-メチルフェノキシメチル基、2-(4-メチルフェノキシ)エチル基、3-(4-メチルフェノキシ)プロピル基、4-(4-メチルフェノキシ)ブチル基、5-(4-メチルフェノキシ)ペンチル基、6-(4-メチルフェノキシ)ヘキシル基、4-トリフルオロメチルフェノキシメチル基、2-(4-トリフルオロメチルフェノキシ)エチル基、3-(4-トリフルオロメチルフェノキシ)プロピル基、4-(4-トリフルオロメチルフェノキシ)ブチル基、5-(4-トリフルオロメチルフェノキシ)ペンチル基、6-(4-トリフルオロメチルフェノキシ)ヘキシル基、4-トリフルオロメトキシフェノキシメチル基、2-(4-トリフルオロメトキシフェノキシ)エチル基、3-(4-トリフルオロメトキシフェノキシ)プロピル基、4-(4-トリフルオロメトキシフェノキシ)ブチル基、5-(4-トリフルオロメトキシフェノキシ)ペンチル基、6-(4-トリフルオロメトキシフェノキシ)ヘキシル基、4-メトキシフェノキシメチル基、2-(4-メトキシフェノキシ)エチル基、3-(4-メトキシフェノキシ)プロピル基、4-(4-メトキシフェノキシ)ブチル基、5-(4-メトキシフェノキシ)ペンチル基、6-(4-メトキシフェノキシ)ヘキシル基等を挙げることができる。

#### 【0112】

N-メチルアミノC1~6アルキル基(N位には、C1~6アルコキシカルボニル基或いはフェニル環上にハロゲン及びハロゲン置換もしくは未置換のC1~6アルキル基からなる群より選ばれた少なくとも1種が置換していてもよいフェニル基が置換していてもよい)とは、例えば、2-(メチルアミノ)エチル基、3-(メチルアミノ)プロピル基、4-(メチルアミノ)ブチル基、5-(メチルアミノ)ペンチル基、6-(メチルアミノ)ヘキシル基、2-(N-メチル-N-メトキシカルボニルアミノ)エチル基、3-(N-メチル-N-メトキシカルボニルアミノ)プロピル基、4-(N-メチル-N-メトキシカルボニルアミ

ノ) ブチル基、5-(N-メチル-N-メトキシカルボニルアミノ) ペンチル基、6-(N-メチル-N-メトキシカルボニルアミノ) ヘキシル基、2-(N-エトキシカルボニル-N-メチルアミノ) エチル基、3-(N-エトキシカルボニル-N-メチルアミノ) プロピル基、4-(N-エトキシカルボニル-N-メチルアミノ) ブチル基、5-(N-エトキシカルボニル-N-メチルアミノ) ペンチル基、6-(N-エトキシカルボニル-N-メチルアミノ) ヘキシル基、2-[N-メチル-N-(n-プロポキシカルボニルアミノ)] エチル基、3-[N-メチル-N-(n-プロポキシカルボニルアミノ)] プロピル基、4-[N-メチル-N-(n-プロポキシカルボニルアミノ)] ブチル基、5-[N-メチル-N-(n-プロポキシカルボニルアミノ)] ペンチル基、6-[N-メチル-N-(n-プロポキシカルボニルアミノ)] ヘキシル基、2-[N-(tert-ブトキシカルボニル)-N-メチルアミノ] エチル基、3-[N-(tert-ブトキシカルボニル)-N-メチルアミノ] プロピル基、4-[N-(tert-ブトキシカルボニル)-N-メチルアミノ] ブチル基、5-[N-(tert-ブトキシカルボニル)-N-メチルアミノ] ペンチル基、6-[N-(tert-ブトキシカルボニル)-N-メチルアミノ] ヘキシル基、2-[N-メチル-N-(n-ペントキシカルボニル) アミノ] エチル基、2-[N-メチル-N-(n-ヘキシロキシカルボニル) アミノ] エチル基、2-(N-メチルアニリノ) エチル基、3-(N-メチルアニリノ) プロピル基、4-(N-メチルアニリノ) ブチル基、2-(N-メチル-4-クロロアニリノ) エチル基、3-(N-メチル-4-クロロアニリノ) プロピル基、4-(N-メチル-4-クロロアニリノ) ブチル基、2-(4-フルオロ-N-メチルアニリノ) エチル基、3-(4-フルオロ-N-メチルアニリノ) プロピル基、2-(3-フルオロ-N-メチルアニリノ) エチル基、3-(3-フルオロ-N-メチルアニリノ) プロピル基、4-(3-フルオロ-N-メチルアニリノ) ブチル基、2-(2-フルオロ-N-メチルアニリノ) エチル基、3-(2-フルオロ-N-メチルアニリノ) プロピル基、4-(2-フルオロ-N-メチルアニリノ) ブチル基、2-(2-クロロ-N-メチルアニリノ) エチル基、3-(2-クロロ-N-メチルアニリノ) プロピル基、4-(2-クロロ-N-メチルアニリノ) ブチル基



、2-(3-クロロ-N-メチルアニリノ)エチル基、3-(3-クロロ-N-メチルアニリノ)プロピル基、4-(3-クロロ-N-メチルアニリノ)ブチル基、2-(4-トリフルオロメチル-N-メチルアニリノ)エチル基、3-(4-トリフルオロメチル-N-メチルアニリノ)プロピル基、4-(4-トリフルオロメチル-N-メチルアニリノ)ブチル基、2-(3-トリフルオロメチル-N-メチルアニリノ)エチル基、3-(3-トリフルオロメチル-N-メチルアニリノ)プロピル基、2-(2-トリフルオロメチル-N-メチルアニリノ)エチル基、3-(2-トリフルオロメチル-N-メチルアニリノ)プロピル基、4-(2-トリフルオロメチル-N-メチルアニリノ)ブチル基、2-(4-トリフルオロメトキシ-N-メチルアニリノ)エチル基、3-(4-トリフルオロメトキシ-N-メチルアニリノ)プロピル基、4-(4-トリフルオロメトキシ-N-メチルアニリノ)ブチル基、2-(3-トリフルオロメトキシ-N-メチルアニリノ)エチル基、3-(3-トリフルオロメトキシ-N-メチルアニリノ)プロピル基、4-(3-トリフルオロメトキシ-N-メチルアニリノ)ブチル基、2-(2-トリフルオロメトキシ-N-メチルアニリノ)エチル基、3-(2-トリフルオロメトキシ-N-メチルアニリノ)プロピル基、4-(2-トリフルオロメトキシ-N-メチルアニリノ)ブチル基、2-(4-メトキシ-N-メチルアニリノ)エチル基、3-(4-メトキシ-N-メチルアニリノ)プロピル基、4-(4-メトキシ-N-メチルアニリノ)ブチル基、2-(3-メトキシ-N-メチルアニリノ)エチル基、3-(3-メトキシ-N-メチルアニリノ)プロピル基、4-(3-メトキシ-N-メチルアニリノ)ブチル基、2-(2-メトキシ-N-メチルアニリノ)エチル基、3-(2-メトキシ-N-メチルアニリノ)プロピル基、4-(2-メトキシ-N-メチルアニリノ)ブチル基等を挙げることができる。

### 【0113】

フェニル基(フェニル環上にハロゲン及びC1~6アルコキシカルボニル基からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換していてもよい)とは、無置換のフェニル基並びにハロゲン及びC1~6アルコキシカルボニル基からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換したフェニル基であって、例えば、フェニ

ル基、2-フルオロフェニル基、3-フルオロフェニル基、4-フルオロフェニル基、2-クロロフェニル基、3-クロロフェニル基、4-クロロフェニル基、2-ブロモフェニル基、3-ブロモフェニル基、4-ブロモフェニル基、2-ヨードフェニル基、3-ヨードフェニル基、4-ヨードフェニル基、2,3-ジフルオロフェニル基、3,4-ジフルオロフェニル基、3,5-ジフルオロフェニル基、2,4-ジフルオロフェニル基、2,6-ジフルオロフェニル基、2,3-ジクロロフェニル基、3,4-ジクロロフェニル基、3,5-ジクロロフェニル基、2,4-ジクロロフェニル基、2,6-ジクロロフェニル基、3,4,5-トリフルオロフェニル基、3,4,5-トリクロロフェニル基、2,4,6-トリフルオロフェニル基、2,4,6-トリクロロフェニル基、2-メトキシカルボニルフェニル基、3-メトキシカルボニルフェニル基、4-メトキシカルボニルフェニル基、2-エトキシカルボニルフェニル基、3-エトキシカルボニルフェニル基、4-エトキシカルボニルフェニル基、2-n-プロポキシカルボニルフェニル基、3-n-プロポキシカルボニルフェニル基、4-n-プロポキシカルボニルフェニル基、2-n-ブトキシカルボニルフェニル基、3-n-ブトキシカルボニルフェニル基、4-n-ブトキシカルボニルフェニル基、2-tert-ブトキシカルボニルフェニル基、3-tert-ブトキシカルボニルフェニル基、4-tert-ブトキシカルボニルフェニル基、2-n-ペントキシカルボニルフェニル基、3-n-ペントキシカルボニルフェニル基、4-n-ペントキシカルボニルフェニル基、2-n-ヘキシルオキシカルボニルフェニル基、3-n-ヘキシルオキシカルボニルフェニル基、4-n-ヘキシルオキシカルボニルフェニル基等を挙げることができる。

#### 【0114】

フェニルC1~6アルコキシカルボニル基（フェニル環上には、ハロゲン、シアノ基、ハロゲン置換もしくは未置換のC1~6アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換のC1~6アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換していてもよい）とは、上記で定義したハロゲン、ハロゲン置換もしくは未置換のC1~6アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換のC1~6アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換していてもよいフェ

ニル C 1 ～ 6 アルコキシ基とカルボニル基で構成される基であって、例えば、ベンジルオキシカルボニル基、フェニルエトキシカルボニル基、3-フェニルプロポキシカルボニル基、2-フェニルプロポキシカルボニル基、4-フェニルブトキシカルボニル基、5-フェニルペントキシカルボニル基、4-フェニルペントキシカルボニル基、6-フェニルヘキシルオキシカルボニル基、2-フルオロベンジルオキシカルボニル基、3-フルオロベンジルオキシカルボニル基、4-フルオロベンジルオキシカルボニル基、2-フルオロフェニルエトキシカルボニル基、3-フルオロフェニルエトキシカルボニル基、4-フルオロフェニルエトキシカルボニル基、2-クロロベンジルオキシカルボニル基、3-クロロベンジルオキシカルボニル基、4-クロロベンジルオキシカルボニル基、2-クロロフェニルエトキシカルボニル基、3-クロロフェニルエトキシカルボニル基、4-クロロフェニルエトキシカルボニル基、2-シアノベンジルオキシカルボニル基、3-シアノベンジルオキシカルボニル基、4-シアノベンジルオキシカルボニル基、2-シアノフェニルエトキシカルボニル基、3-シアノフェニルエトキシカルボニル基、4-シアノフェニルエトキシカルボニル基、2-トリフルオロメチルベンジルキシカルボニル基、3-トリフルオロメチルベンジルオキシカルボニル基、4-トリフルオロメチルベンジルオキシカルボニル基、2-トリフルオロメトキシベンジルオキシカルボニル基、3-トリフルオロメトキシベンジルオキシカルボニル基、4-トリフルオロメトキシベンジルオキシカルボニル基、2-トリフルオロメチルフェニルエトキシカルボニル基、3-トリフルオロメチルフェニルエトキシカルボニル基、4-トリフルオロメチルフェニルエトキシカルボニル基、2-トリフルオロメトキシフェニルエトキシカルボニル基、3-トリフルオロメトキシフェニルエトキシカルボニル基、4-トリフルオロメトキシフェニルエトキシカルボニル基、3-(2-トリフルオロメチルフェニル)プロポキシカルボニル基、3-(3-トリフルオロメチルフェニル)プロポキシカルボニル基、3-(4-トリフルオロメチルフェニル)プロポキシカルボニル基、3-(2-トリフルオロメトキシフェニル)プロポキシカルボニル基、3-(3-トリフルオロメトキシフェニル)プロポキシカルボニル基、3-(4-トリフルオロメトキシフェニル)プロポキシカルボニル基、4-(3-トリフルオロメチル

フェニル) ーブトキシカルボニル基、5-(4-トリフルオロメチルフェニル) ペントキシカルボニル基、4-(4-トリフルオロメチルフェニル) ペントキシカルボニル基、4-(4-トリフルオロメトキシフェニル) ペントキシカルボニル基、6-(3-トリフルオロメチルフェニル) ヘキシロキシカルボニル基、6-(4-トリフルオロメチルフェニル) ヘキシロキシカルボニル基、6-(4-トリフルオロメトキシフェニル) ヘキシロキシカルボニル基等を挙げることができる。

### 【0115】

フェニルC1~6アルキル基(フェニル環上には、ハロゲン及びハロゲン置換もしくは未置換のC1~6アルキル基からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換していてもよい)とは、無置換のフェニルC1~6アルキル基及びそれらの基を構成するフェニル環がハロゲン及びハロゲン置換もしくは未置換のC1~6アルキル基からなる群より選ばれた基の少なくとも1種で置換されているフェニルC1~6アルキル基であって、例えば、ベンジル基、1-フェネチル基、2-フェネチル基、3-フェニルプロピル基、2-フェニルプロピル基、4-フェニルブチル基、5-フェニルペンチル基、4-フェニルペンチル基、6-フェニルヘキシル基及び2-フルオロベンジル基、3-フルオロベンジル基、4-フルオロベンジル基、2-クロロベンジル基、3-クロロベンジル基、4-クロロベンジル基、2-ブロモベンジル基、3-ブロモベンジル基、4-ブロモベンジル基、2-ヨードベンジル基、3-ヨードベンジル基、4-ヨードベンジル基、2,3-ジフルオロベンジル基、3,4-ジフルオロベンジル基、3,5-ジフルオロベンジル基、2,4-ジフルオロベンジル基、2,6-ジフルオロベンジル基、2,3-ジクロロベンジル基、3,4-ジクロロベンジル基、3,5-ジクロロベンジル基、2,4-ジクロロベンジル基、2,6-ジクロロベンジル基、2-トリフルオロメチルベンジル基、3-トリフルオロメチルベンジル基、4-トリフルオロメチルベンジル基、2-(2-トリフルオロメチルフェニル)エチル基、2-(3-トリフルオロメチルフェニル)エチル基、2-(4-トリフルオロメチルフェニル)エチル基、3-(2-トリフルオロメチルフェニル)プロピル基、3-(3-トリフルオロメチルフェニル)プロピル基、3-(4-トリ

リフルオロメチルフェニル)、プロピル基、3-(2-トリフルオロメチルフェニル)プロピル基、5-(4-トリフルオロメチルフェニル)ペンチル基、4-(4-トリフルオロメチルフェニル)ペンチル基、6-(3-トリフルオロメチルフェニル)ヘキシル基、6-(4-トリフルオロメチルフェニル)ヘキシル基等を挙げることができる。

### 【0116】

フェニルC1~6アルコキシ基(フェニル環上には、ハロゲン、ハロゲン置換もしくは未置換のC1~6アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換のC1~6アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換していてもよい)とは、上記で定義されたフェニル環上にハロゲン、ハロゲン置換もしくは未置換のC1~6アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換のC1~6アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換することのあるフェニルC1~6アルキル基と酸素原子で構成される基であって、例えば、ベンジルオキシ基、フェニルエトキシ基、3-フェニルプロポキシ基、2-フェニルプロポキシ基、4-フェニルブトキシ基、5-フェニルペントキシ基、4-フェニルペントキシ基、6-フェニルヘキシルオキシ基、4-フルオロベンジルオキシ基、3-フルオロベンジルオキシ基、2-フルオロベンジルオキシ基、4-クロロベンジルオキシ基、3-クロロベンジルオキシ基、2-クロロベンジルオキシ基、2-トリフルオロメチルベンジルオキシ基、3-トリフルオロメチルベンジルオキシ基、4-トリフルオロメチルベンジルオキシ基、2-トリフルオロメトキシベンジルオキシ基、3-トリフルオロメトキシベンジルオキシ基、4-トリフルオロメトキシベンジルオキシ基、2-(4-フルオロフェニル)エトキシ基、2-(3-フルオロフェニル)エトキシ基、2-(2-フルオロフェニル)エトキシ基、2-(4-クロロフェニル)エトキシ基、2-(3-クロロフェニル)エトキシ基、2-(2-クロロフェニル)エトキシ基、2-(2-トリフルオロメチルフェニル)エトキシ基、2-(3-トリフルオロメチルフェニル)エトキシ基、2-(4-トリフルオロメチルフェニル)エトキシ基、2-(2-トリフルオロメトキシフェニル)エトキシ基、2-(3-トリフルオロメトキシフェニル)エトキシ基、2-(4-トリフルオロメトキシフェニル)エトキシ基、3-(4-

フルオロフェニル) プロポキシ基、3-(3-フルオロフェニル) プロポキシ基、3-(2-フルオロフェニル) プロポキシ基、3-(2-トリフルオロメチルフェニル) プロポキシ基、3-(3-トリフルオロメチルフェニル) プロポキシ基、3-(4-トリフルオロメチルフェニル) プロポキシ基、3-(2-トリフルオロメトキシフェニル) プロポキシ基、3-(3-トリフルオロメトキシフェニル) プロポキシ基、3-(4-トリフルオロメトキシフェニル) プロポキシ基、4-(3-トリフルオロメチルフェニル) ブトキシ基、5-(4-トリフルオロメチルフェニル) ペントキシ基、4-(4-トリフルオロメチルフェニル) ペントキシ基、4-(4-トリフルオロメトキシフェニル) ペントキシ基、6-(3-トリフルオロメチルフェニル) ヘキシルオキシ基、6-(4-トリフルオロメチルフェニル) ヘキシルオキシ基、6-(4-トリフルオロメトキシフェニル) ヘキシルオキシ基等が挙げられる。

#### 【0117】

4-ビフェニリルC1~6アルコキシ基とは、例えば、4-ビフェニリルメトキシ基、2-(4-ビフェニリル) エトキシ基、3-(4-ビフェニリル) プロポキシ基、4-(4-ビフェニリル) ブトキシ基、5-(4-ビフェニリル) ペントキシ基、6-(4-ビフェニリル) ヘキシルオキシ基等が挙げられる。

#### 【0118】

フェニルC1~6アルコキシカルボニル基(フェニル環上には、ハロゲン置換もしくは未置換のC1~6アルコキシ基の少なくとも1種が置換していてもよい)とは、例えば、ベンジルオキシカルボニル基、フェニルエトキシカルボニル基、3-フェニルプロポキシカルボニル基、2-フェニルプロポキシカルボニル基、4-フェニルブトキシカルボニル基、5-フェニルペントキシカルボニル基、4-フェニルペントキシカルボニル基、6-フェニルヘキシルオキシカルボニル基、2-トリフルオロメトキシベンジルオキシカルボニル基、3-トリフルオロメトキシベンジルオキシカルボニル基、4-トリフルオロメトキシベンジルオキシカルボニル基、2-(2-トリフルオロメトキシフェニル) エトキシカルボニル基、3-トリフルオロメトキシフェニルエトキシカルボニル基、2-(4-トリフルオロメトキシフェニル) エトキシカルボニル基、3-(3-トリフルオロメ

トキシフェニル) プロポキシカルボニル基、3-(4-トリフルオロメトキシフェニル) プロポキシカルボニル基、4-(4-トリフルオロメトキシフェニル) ペントキシカルボニル基、6-(4-トリフルオロメトキシフェニル) ヘキシルオキシカルボニル基等を挙げることができる。

### 【0119】

フェニル環上にハロゲンが置換していてもよいフェニルC1~6アルキルカルバモイル基とは、例えば、ベンジルカルバモイル基、2-フェネチルカルバモイル基、3-フェニルプロピルカルバモイル基、2-フェニルプロピルカルバモイル基、4-フェニルブチルカルバモイル基、5-フェニルペンチルカルバモイル基、4-フェニルペンチルカルバモイル基、6-フェニルヘキシルカルバモイル基、2-フルオロベンジルカルバモイル基、3-フルオロベンジルカルバモイル基、4-フルオロベンジルカルバモイル基、2-クロロベンジルカルバモイル基、3-クロロベンジルカルバモイル基、4-クロロベンジルカルバモイル基、2-ブロモベンジルカルバモイル基、3-ブロモベンジルカルバモイル基、4-ブロモベンジルカルバモイル基、2-ヨードベンジルカルバモイル基、3-ヨードベンジルカルバモイル基、4-ヨードベンジルカルバモイル基、2,3-ジフルオロベンジルカルバモイル基、3,4-ジフルオロベンジルカルバモイル基、3,5-ジフルオロベンジルカルバモイル基、2,4-ジフルオロベンジルカルバモイル基、2,6-ジフルオロベンジルカルバモイル基、2,3-ジクロロベンジルカルバモイル基、3,4-ジクロロベンジルカルバモイル基、3,5-ジクロロベンジルカルバモイル基、2,4-ジクロロベンジルカルバモイル基、2,6-ジクロロベンジルカルバモイル基等を挙げることができる。

### 【0120】

フェニル環上にハロゲンが置換していてもよいフェニルカルバモイル基とは、例えば、フェニルカルバモイル基、2-フルオロフェニルカルバモイル基、3-フルオロフェニルカルバモイル基、4-フルオロフェニルカルバモイル基、2-クロロフェニルカルバモイル基、3-クロロフェニルカルバモイル基、4-クロロフェニルカルバモイル基、2-ブロモフェニルカルバモイル基、3-ブロモフ

ェニルカルバモイル基、4-ブロモフェニルカルバモイル基、2-ヨードフェニルカルバモイル基、3-ヨードフェニルカルバモイル基、4-ヨードフェニルカルバモイル基、2, 3-ジフルオロフェニルカルバモイル基、3, 4-ジフルオロフェニルカルバモイル基、3, 5-ジフルオロフェニルカルバモイル基、2, 4-ジフルオロフェニルカルバモイル基、2, 6-ジフルオロフェニルカルバモイル基、2, 3-ジクロロフェニルカルバモイル基、3, 4-ジクロロフェニルカルバモイル基、3, 5-ジクロロフェニルカルバモイル基、2, 4-ジクロロフェニルカルバモイル基、2, 6-ジクロロフェニルカルバモイル基、3, 4, 5-トリフルオロフェニルカルバモイル基、3, 4, 5-トリクロロフェニルカルバモイル基、2, 4, 6-トリフルオロフェニルカルバモイル基、2, 4, 6-トリクロロフェニルカルバモイル基等を挙げることができる。

#### 【0121】

フェニルチオ基（フェニル環上には、ハロゲン置換もしくは未置換のC1～6アルコキシ基の少なくとも1種が置換していてもよい）とは、例えば、フェニルチオ基、2-トリフルオロメトキシフェニルチオ基、3-トリフルオロメトキシフェニルチオ基、4-トリフルオロメトキシフェニルチオ基等を挙げることができる。

#### 【0122】

フェニルスルホキシド基（フェニル環上には、ハロゲン置換もしくは未置換のC1～6アルコキシ基の少なくとも1種が置換していてもよい）とは、例えば、フェニルスルホキシド基、2-トリフルオロメトキシフェニルスルホキシド基、3-トリフルオロメトキシフェニルスルホキシド基、4-トリフルオロメトキシフェニルスルホキシド基等を挙げることができる。

#### 【0123】

フェニル環上にハロゲンが置換していてもよいフェニルアセチル基とは、例えば、フェニルアセチル基、2-フルオロフェニルアセチル基、3-フルオロフェニルアセチル基、4-フルオロフェニルアセチル基、2-クロロフェニルアセチル基、3-クロロフェニルアセチル基、4-クロロフェニルアセチル基、2-ブロモフェニルアセチル基、3-ブロモフェニルアセチル基、4-ブロモフェニル



アセチル基等を挙げることができる。

#### 【0124】

フェニルカルバモイル基（フェニル環上には、ハロゲン置換もしくは未置換の C1～6 アルキル基の少なくとも1種が置換していてもよい）とは、例えば、2-メチルフェニルカルバモイル基、3-メチルフェニルカルバモイル基、4-メチルフェニルカルバモイル基、2-トリフルオロメチルフェニルカルバモイル基、3-トリフルオロメチルフェニルカルバモイル基、4-トリフルオロメチルフェニルカルバモイル基、N-メチル-N-フェニルカルバモイル基等を挙げることができる。

#### 【0125】

C5～C8 シクロアルキル-C1～6 アルキル基とは、炭素数5～8で構成されるシクロアルキル基とC1～6 アルキル基で構成される基であって、例えば、シクロペンチルメチル基、シクロヘキシルメチル基、シクロヘプチルメチル基、シクロペンチル基、2-（シクロヘキシル）エチル基、2-（シクロヘプチル）エチル基、3-（シクロペンチル）プロピル基、3-（シクロヘキシル）プロピル基、4-（シクロヘプチル）プロピル基、4-（シクロヘキシル）ブチル基、5-（シクロヘキシル）ペンチル基、6-（シクロヘキシル）ヘキシル基等を挙げることができる。

#### 【0126】

フェニルC1～6 アルキル基（フェニル環上には、ハロゲン；シアノ基；ハロゲン置換もしくは未置換のC1～6 アルキル基；シクロヘキシル基；ハロゲン置換もしくは未置換のC1～6 アルコキシ基；ジメチルアミノ基；C1～6 アルコキシカルボニル基；フェノキシ基；フェニルC1～6 アルキル基；スチリル基；3-ピリジル基；1-イミダゾリル基及び1-ピペリジノ基からなる群より選ばれた基が1～3個置換していてもよい）とは、例えば、ベンジル基、1-フェネチル基、2-フェネチル基、3-フェニルプロピル基、2-フェニルプロピル基、4-フェニルブチル基、5-フェニルペンチル基、4-フェニルペンチル基、6-フェニルヘキシル基、4-シアノベンジル基、2-（4-シアノフェニル）エチル基、3-（4-シアノフェニル）プロピル基、2-（4-シアノフェニル

）プロピル基、4-（4-シアノフェニル）ブチル基、5-（4-シアノフェニル）ペンチル基、4-（4-シアノフェニル）ペンチル基、6-（4-シアノフェニル）ヘキシル基、2-シアノベンジル基、2-（3-シアノフェニル）エチル基、3-（2-シアノフェニル）プロピル基、2-（2-シアノフェニル）プロピル基、4-（3-シアノフェニル）ブチル基、5-（2-シアノフェニル）ペンチル基、4-（3-シアノフェニル）ペンチル基、6-（3-シアノフェニル）ヘキシル基、2-フルオロベンジル基、3-フルオロベンジル基、4-フルオロベンジル基、2-クロロベンジル基、3-クロロベンジル基、4-クロロベンジル基、2-ブロモベンジル基、3-ブロモベンジル基、4-ブロモベンジル基、2-ヨードベンジル基、3-ヨードベンジル基、4-ヨードベンジル基、2, 3-ジフルオロベンジル基、3, 4-ジフルオロベンジル基、3, 5-ジフルオロベンジル基、2, 4-ジフルオロベンジル基、2, 6-ジフルオロベンジル基、2, 3-ジクロロベンジル基、3, 4-ジクロロベンジル基、3, 5-ジクロロベンジル基、2, 4-ジクロロベンジル基、2, 6-ジクロロベンジル基、2-メチルベンジル基、2-トリフルオロメチルベンジル基、3-トリフルオロメチルベンジル基、4-トリフルオロメチルベンジル基、2-ペンタフルオロエチルベンジル基、3-ペンタフルオロエチルベンジル基、4-ペンタフルオロエチルベンジル基、2-トリフルオロメトキシベンジル基、3-トリフルオロメトキシベンジル基、4-トリフルオロメトキシベンジル基、2-ペンタフルオロエトキシベンジル基、3-ペンタフルオロエトキシベンジル基、4-ペンタフルオロエトキシベンジル基、2-（2-トリフルオロメチルフェニル）エチル基、2-（3-トリフルオロメチルフェニル）エチル基、2-（4-トリフルオロメチルフェニル）エチル基、2-（2-トリフルオロメトキシフェニル）エチル基、2-（3-トリフルオロメトキシフェニル）エチル基、2-（4-トリフルオロメトキシフェニル）エチル基、2-（2-ペンタフルオロエトキシフェニル）エチル基、2-（3-ペンタフルオロエトキシフェニル）エチル基、2-（4-ペンタフルオロエトキシフェニル）エチル基、3-（2-トリフルオロメチルフェニル）プロピル基、3-（3-トリフルオロメチルフェニル）プロピル基、3-（4-トリフルオロメチルフェニル）プロピル基、3-（2-トリフルオロメチ

ルフェニル) プロピル基、3-(3-トリフルオロメトキシフェニル) プロピル基、3-(4-トリフルオロメトキシフェニル) プロピル基、3-(3-ペンタフルオロエトキシフェニル) プロピル基、3-(4-ペンタフルオロエトキシフェニル) プロピル基、4-(3-ペンタフルオロエトキシフェニル) ブチル基、5-(4-トリフルオロメチルフェニル) ペンチル基、4-(4-トリフルオロメチルフェニル) ペンチル基、4-(4-トリフルオロメトキシフェニル) ペンチル基、6-(3-トリフルオロメチルフェニル) ヘキシル基、6-(4-トリフルオロメチルフェニル) ヘキシル基、6-(4-トリフルオロメトキシフェニル) ヘキシル基、2-シクロヘキシルベンジル基、3-シクロヘキシルベンジル基、4-シクロヘキシルベンジル基、2-(2-シクロヘキシルフェニル) エチル基、2-(3-シクロヘキシルフェニル) エチル基、2-(4-シクロヘキシルフェニル) エチル基、3-(2-シクロヘキシルフェニル) プロピル基、3-(3-シクロヘキシルフェニル) プロピル基、3-(4-シクロヘキシルフェニル) プロピル基、2-ジメチルアミノベンジル基、3-ジメチルアミノベンジル基、4-ジメチルアミノベンジル基、2-(2-ジメチルアミノフェニル) エチル基、2-(3-ジメチルアミノフェニル) エチル基、2-(4-ジメチルアミノフェニル) エチル基、3-(2-ジメチルアミノフェニル) プロピル基、3-(3-ジメチルアミノフェニル) プロピル基、3-(4-ジメチルアミノフェニル) プロピル基、2-メトキシカルボニルベンジル基、3-メトキシカルボニルベンジル基、4-メトキシカルボニルベンジル基、2-(2-メトキシカルボニルフェニル) エチル基、2-(3-メトキシカルボニルフェニル) エチル基、2-(4-メトキシカルボニルフェニル) エチル基、3-(2-メトキシカルボニルフェニル) プロピル基、3-(3-メトキシカルボニルフェニル) プロピル基、3-(4-メトキシカルボニルフェニル) プロピル基、2-エトキシカルボニルベンジル基、3-エトキシカルボニルベンジル基、4-エトキシカルボニルベンジル基、2-(2-エトキシカルボニルフェニル) エチル基、2-(3-エトキシカルボニルフェニル) エチル基、2-(4-エトキシカルボニルフェニル) エチル基、3-(2-エトキシカルボニルフェニル) プロピル基、3-(3-エトキシカルボニルフェニル) プロピル基、3-(4-エトキシカルボニルフェニル)

ル) プロピル基、2-フェノキシベンジル基、3-フェノキシベンジル基、4-フェノキシベンジル基、2-スチリルベンジル基、3-スチリルベンジル基、4-スチリルベンジル基、2-(2-フェノキシフェニル)エチル基、2-(3-フェノキシフェニル)エチル基、2-(4-フェノキシフェニル)エチル基、3-(2-フェノキシフェニル)プロピル基、3-(3-フェノキシフェニル)プロピル基、3-(4-フェノキシフェニル)プロピル基、2-ベンジルベンジル基、3-ベンジルベンジル基、4-ベンジルベンジル基、2-(2-ベンジルフェニル)エチル基、2-(3-ベンジルフェニル)エチル基、2-(4-ベンジルフェニル)エチル基、3-(2-ベンジルフェニル)プロピル基、3-(3-ベンジルフェニル)プロピル基、3-(4-ベンジルフェニル)プロピル基、2-(2-フェネチル)ベンジル基、3-(2-フェネチル)ベンジル基、4-(2-フェネチル)ベンジル基、2-(2-(1-フェネチル)フェニル)エチル基、2-(3-(2-フェネチル)フェニル)エチル基、2-(4-(2-フェネチル)フェニル)エチル基、2-(3-(2-フェネチル)フェニル)プロピル基、3-(3-(2-フェネチル)フェニル)プロピル基、3-(4-(2-(フェネチル)フェニル)プロピル基、2-(3-ピリジル)ベンジル基、3-(3-ピリジル)ベンジル基、4-(3-ピリジル)ベンジル基、2-(1-イミダゾリル)ベンジル基、3-(1-イミダゾリル)ベンジル基、4-(1-イミダゾリル)ベンジル基、2-(1-ピペリジノ)ベンジル基、3-(1-ピペリジノ)ベンジル基、4-(1-ピペリジノ)ベンジル基等を挙げることができる。

### 【0127】

ビフェニリルメチル基(フェニル環上には、ハロゲン、ハロゲン置換もしくは未置換のC1~6アルキル基、ハロゲン置換もしくは未置換のC1~6アルコキシ基及びジメチルアミノ基からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換していてもよい)とは、例えば、2-ビフェニリルメチル基、3-ビフェニリルメチル基、4-ビフェニリルメチル基、2'-フルオロ-2-ビフェニリルメチル基、2'-フルオロ-3-ビフェニリルメチル基、2'-フルオロ-4-ビフェニリルメチル基、3'-フルオロ-2-ビフェニリルメチル基、3'-フルオロ

ー3-ビフェニリルメチル基、3'-フルオロ-4-ビフェニリルメチル基、4'-フルオロ-2-ビフェニリルメチル基、4'-フルオロ-3-ビフェニリルメチル基、4'-フルオロ-4-ビフェニリルメチル基、2'-クロロ-2-ビフェニリルメチル基、2'-クロロ-3-ビフェニリルメチル基、2'-クロロ-4-ビフェニリルメチル基、3'-クロロ-2-ビフェニリルメチル基、3'-クロロ-3-ビフェニリルメチル基、3'-クロロ-4-ビフェニリルメチル基、4'-クロロ-2-ビフェニリルメチル基、4'-クロロ-3-ビフェニリルメチル基、4'-クロロ-4-ビフェニリルメチル基、2'-メチル-2-ビフェニリルメチル基、2'-メチル-3-ビフェニリルメチル基、2'-メチル-4-ビフェニリルメチル基、3'-メチル-2-ビフェニリルメチル基、3'-メチル-3-ビフェニリルメチル基、3'-メチル-4-ビフェニリルメチル基、4'-メチル-2-ビフェニリルメチル基、4'-メチル-3-ビフェニリルメチル基、4'-メチル-4-ビフェニリルメチル基、2'-トリフルオロメチル-2-ビフェニリルメチル基、2'-トリフルオロメチル-3-ビフェニリルメチル基、2'-トリフルオロメチル-4-ビフェニリルメチル基、3'-トリフルオロメチル-2-ビフェニリルメチル基、3'-トリフルオロメチル-3-ビフェニリルメチル基、3'-トリフルオロメチル-4-ビフェニリルメチル基、4'-トリフルオロメチル-2-ビフェニリルメチル基、4'-トリフルオロメチル-3-ビフェニリルメチル基、4'-トリフルオロメチル-4-ビフェニリルメチル基、2'-メトキシ-2-ビフェニリルメチル基、2'-メトキシ-3-ビフェニリルメチル基、2'-メトキシ-4-ビフェニリルメチル基、3'-メトキシ-2-ビフェニリルメチル基、3'-メトキシ-3-ビフェニリルメチル基、3'-メトキシ-4-ビフェニリルメチル基、4'-メトキシ-2-ビフェニリルメチル基、4'-メトキシ-3-ビフェニリルメチル基、4'-メトキシ-4-ビフェニリルメチル基、2'-トリフルオロメトキシ-2-ビフェニリルメチル基、2'-トリフルオロメトキシ-3-ビフェニリルメチル基、2'-トリフルオロメトキシ-4-ビフェニリルメチル基、3'-トリフルオロメトキシ-2-ビフェニリルメチル基、3'-トリフルオロメトキシ-3-ビフェニリルメチル基、3'-トリフルオロメトキシ-4-ビフェニリルメチル基、4-

、1-トリフルオロメトキシ-2-ビフェニルメチル基、4'-トリフルオロメトキシ-3-ビフェニルメチル基、4'-トリフルオロメトキシ-4-ビフェニルメチル基等を挙げることができる。

### 【0128】

フェニル基（フェニル環上には、ハロゲン、シアノ基、ジメチルアミノ基、ハロゲン置換もしくは未置換のC1～6アルキル基、ハロゲン置換もしくは未置換のC1～6アルコキシ基、C1～6アルコキシカルボニル基及びカルボキシル基からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換していてもよい）とは、無置換のフェニル基、上記定義されたハロゲン、ハロゲン置換もしくは未置換のC1～6アルキル基、ハロゲン置換もしくは未置換のC1～6アルコキシ基、C1～6アルコキシカルボニル基及びカルボキシル基からなる群より選ばれた置換基を少なくとも1種有するフェニル基であって、例えば、フェニル基、2-フルオロフェニル基、3-フルオロフェニル基、4-フルオロフェニル基、2-クロロフェニル基、3-クロロフェニル基、4-クロロフェニル基、2-ブロモフェニル基、3-ブロモフェニル基、4-ブロモフェニル基、2-ヨードフェニル基、3-ヨードフェニル基、4-ヨードフェニル基、2,3-ジフルオロフェニル基、3,4-ジフルオロフェニル基、3,5-ジフルオロフェニル基、2,4-ジフルオロフェニル基、2,6-ジフルオロフェニル基、2,3-ジクロロフェニル基、3,4-ジクロロフェニル基、3,5-ジクロロフェニル基、2,4-ジクロロフェニル基、2,6-ジクロロフェニル基、3,4,5-トリフルオロフェニル基、3,4,5-トリクロロフェニル基、2,4,6-トリフルオロフェニル基、2,4,6-トリクロロフェニル基、2-シアノフェニル基、3-シアノフェニル基、4-シアノフェニル基、2-メチルフェニル基、3-メチルフェニル基、4-メチルフェニル基、2-メチル-3-クロロフェニル基、3-メチル-4-クロロフェニル基、2-クロロ-4-メチルフェニル基、2-メチル-3-フルオロフェニル基、2-トリフルオロメチルフェニル基、3-トリフルオロメチルフェニル基、4-トリフルオロメチルフェニル基、2-ペンタフルオロエチルフェニル基、3-ペンタフルオロエチルフェニル基、4-ペンタフルオロエチルフェニル基、2-イソプロピルフェニル基、3-イソプロピルフェニル基、

4-イソプロピルフェニル基、2-tert-ブチルフェニル基、3-tert-ブチルフェニル基、4-tert-ブチルフェニル基、2-sec-ブチルフェニル基、3-sec-ブチルフェニル基、4-sec-ブチルフェニル基、2-n-ヘプタフルオロプロピルフェニル基、3-n-ヘプタフルオロプロピルフェニル基、4-n-ヘプタフルオロプロピルフェニル基、4-ペンチルフェニル基、4-ヘキシルフェニル基、2-メトキシフェニル基、3-メトキシフェニル基、4-メトキシフェニル基、2-メトキシ-3-クロロフェニル基、2-フルオロ-3-メトキシフェニル基、2-フルオロ-4-メトキシフェニル基、2, 6-ジメトキシフェニル基、2, 3, 4-トリフルオロフェニル基、2-トリフルオロメトキシフェニル基、3-トリフルオロメトキシフェニル基、4-トリフルオロメトキシフェニル基、2-ペンタフルオロエトキシフェニル基、3-ペンタフルオロエトキシフェニル基、4-ペンタフルオロエトキシフェニル基、2-イソプロポキシフェニル基、3-イソプロポキシフェニル基、4-イソプロポキシフェニル基、2-tert-ブトキシフェニル基、3-tert-ブトキシフェニル基、4-tert-ブトキシフェニル基、2-sec-ブトキシフェニル基、3-sec-ブトキシフェニル基、4-sec-ブトキシフェニル基、2-n-ヘプタフルオロプロポキシフェニル基、3-n-ヘプタフルオロプロポキシフェニル基、4-n-ヘプタフルオロプロポキシフェニル基、4-n-ヘキシルオキシフェニル基、2-ジメチルアミノフェニル基、3-ジメチルアミノフェニル基、4-ジメチルアミノフェニル基、2-メトキシカルボニルフェニル基、3-メトキシカルボニルフェニル基、4-メトキシカルボニルフェニル基、2-カルボキシフェニル基、3-カルボキシフェニル基、4-カルボキシフェニル基、2-エトキシカルボニルフェニル基、3-エトキシカルボニルフェニル基、4-エトキシカルボニルフェニル基等を挙げることができる。

#### 【0129】

ビフェニリル基（フェニル環上には、ハロゲン置換もしくは未置換のC1～6アルキル基からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換していてもよい）とは、例えば、2-ビフェニリル基、3-ビフェニリル基、4-ビフェニリル基

、2'-メチル-2-ビフェニリル基、2'-メチル-3-ビフェニリル基、2'-メチル-4-ビフェニリル基、3'-メチル-2-ビフェニリル基、3'-メチル-3-ビフェニリル基、3'-メチル-4-ビフェニリル基、4'-メチル-2-ビフェニリル基、4'-メチル-3-ビフェニリル基、4'-メチル-4-ビフェニリル基、2'-トリフルオロメチル-2-ビフェニリル基、2'-トリフルオロメチル-3-ビフェニリル基、2'-トリフルオロメチル-4-ビフェニリル基、3'-トリフルオロメチル-2-ビフェニリル基、3'-トリフルオロメチル-3-ビフェニリル基、3'-トリフルオロメチル-4-ビフェニリル基、4'-トリフルオロメチル-2-ビフェニリル基、4'-トリフルオロメチル-3-ビフェニリル基、4'-トリフルオロメチル-4-ビフェニリル基等を挙げることができる。

#### 【0130】

C1~6アルコキシカルボニル基が置換したアミノ基とは、例えば、メトキシカルボニルアミノ基、エトキシカルボニルアミノ基、n-プロポキシカルボニルアミノ基、イソプロポキシカルボニルアミノ基、tert-ブトキシカルボニルアミノ基、n-ペントキシカルボニルアミノ基、n-ヘキシルオキシカルボニルアミノ基、N-メチル-N-メトキシカルボニルアミノ基、N-エトキシカルボニル-N-メチルアミノ基、N-メチル-N-(n-プロポキシカルボニル)アミノ基、N-メチル-N-(イソプロポキシカルボニル)アミノ基、N-(tert-ブトキシカルボニル)-N-メチルアミノ基、N-メチル-N-(n-ペントキシカルボニル)アミノ基、N-(n-ヘキシルオキシカルボニル)-N-メチルアミノ基、N-エチル-N-メトキシカルボニルアミノ基、N-エチル-N-エトキシカルボニルアミノ基、N-エチル-N-(n-プロポキシカルボニル)アミノ基、N-エチル-N-イソプロポキシカルボニルアミノ基、N-(tert-ブトキシカルボニル)-N-エチルアミノ基、N-エチル-N-(n-ペントキシカルボニル)アミノ基、N-エチル-N-(n-ヘキシルオキシカルボニル)アミノ基等を挙げることができる。

#### 【0131】

フェニルアミノ基（フェニル環上にはハロゲン置換もしくは未置換のC1~6



アルキル基及びハロゲンからなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換していてもよい)とは、無置換のフェニルアミノ基(別名アニリノ基)並びに上記で定義したハロゲン置換もしくは未置換のC1~6アルコキシ基及びハロゲンからなる群より選ばれた基が1ないし3個置換したフェニルアミノ基であって、例えば、フェニルアミノ基、2-フルオロフェニルアミノ基、3-フルオロフェニルアミノ基、4-フルオロフェニルアミノ基、2,3-ジフルオロフェニルアミノ基、2,4-ジフルオロフェニルアミノ基、3,4-ジフルオロフェニルアミノ基、3,5-ジフルオロフェニルアミノ基、2-クロロフェニルアミノ基、3-クロロフェニルアミノ基、4-クロロフェニルアミノ基、2-ブロモフェニルアミノ基、3-ブロモフェニルアミノ基、4-ブロモフェニルアミノ基、2,3-ジクロロフェニルアミノ基、2,4-ジクロロフェニルアミノ基、3,4-ジクロロフェニルアミノ基、3,5-ジクロロフェニルアミノ基、2-メチルフェニルアミノ基、3-メチルフェニルアミノ基、4-メチルフェニルアミノ基、2-エチルフェニルアミノ基、3-エチルフェニルアミノ基、4-エチルフェニルアミノ基、4-n-プロピルフェニルアミノ基、4-tert-ブチルフェニルアミノ基、4-n-ブチルフェニルアミノ基、2-トリフルオロメチルフェニルアミノ基、3-トリフルオロメチルフェニルアミノ基、4-トリフルオロメチルフェニルアミノ基、2-ペンタフルオロエチルフェニルアミノ基、3-ペンタフルオロエチルフェニルアミノ基、2,3-ジメチルフェニルアミノ基、3,4,5-トリメチルフェニルアミノ基、4-n-ペンチルフェニルアミノ基、4-n-ヘキシルフェニルアミノ基等を挙げることができる。

### 【0132】

フェニルカルバモイルメチル基(フェニル環上には、ハロゲン置換もしくは未置換のC1~6アルキル基の少なくとも1種が置換していてもよい)とは、例えば、フェニルカルバモイルメチル基、2-メチルフェニルカルバモイルメチル基、3-メチルフェニルカルバモイルメチル基、4-メチルフェニルカルバモイルメチル基、2,3-ジメチルフェニルカルバモイルメチル基、2,4-ジメチルフェニルカルバモイルメチル基、2,6-ジメチルフェニルカルバモイルメチル基、2-トリフルオロメチルフェニルカルバモイルメチル基、3-トリフルオロ

メチルフェニルカルバモイルメチル基、4-トリフルオロメチルフェニルカルバモイルメチル基、2, 3-ビストリフルオロメチルフェニルカルバモイルメチル基、2, 4-ビストリフルオロメチルフェニルカルバモイルメチル基、2, 6-ビストリフルオロメチルフェニルカルバモイルメチル基、2-ペンタフルオロエチルフェニルカルバモイルメチル基、3-ペンタフルオロエチルフェニルカルバモイルメチル基、4-ペンタフルオロエチルフェニルカルバモイルメチル基、(2-n-プロピルフェニル)カルバモイルメチル基、(3-n-プロピルフェニル)カルバモイルメチル基、(4-n-プロピルフェニル)カルバモイルメチル基等を挙げることができる。

### 【0133】

4-又は5-チアゾリルメチル基(チアゾール環上には、ハロゲン置換もしくは未置換のフェニル基及びC1~6アルキル基からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換していてもよい)とは、例えば、4-チアゾリルメチル基、5-チアゾリルメチル基、2-メチル-4-チアゾリルメチル基、2-メチル-5-チアゾリルメチル基、2, 5-ジメチル-4-チアゾリルメチル基、2, 4-ジメチル-5-チアゾリルメチル基、2-メチル-5-フェニル-4-チアゾリルメチル基、2-メチル-4-フェニル-5-チアゾリルメチル基、2-フェニル-4-チアゾリルメチル基、2-フェニル-5-チアゾリルメチル基、2-フェニル-5-メチル-4-チアゾリルメチル基、2-フェニル-4-メチル-5-チアゾリルメチル基、2-メチル-5-(2-フルオロフェニル)-4-チアゾリルメチル基、2-メチル-4-(2-フルオロフェニル)-5-チアゾリルメチル基、2-(2-フルオロフェニル)-4-チアゾリルメチル基、2-(2-フルオロフェニル)-5-チアゾリルメチル基、2-(2-フルオロフェニル)-5-メチル-4-チアゾリルメチル基、2-(2-フルオロフェニル)-4-メチル-5-チアゾリルメチル基、2-メチル-5-(3-フルオロフェニル)-4-チアゾリルメチル基、2-メチル-4-(3-フルオロフェニル)-5-チアゾリルメチル基、2-(3-フルオロフェニル)-4-チアゾリルメチル基、2-(3-フルオロフェニル)-5-チアゾリルメチル基、2-(3-フルオロフェニル)-5-メチル-4-チアゾリルメチル基、2-(3-フルオロフ

エニル) - 4-メチル-5-チアゾリルメチル基、2-メチル-5-(4-フル  
 オロフェニル) - 4-チアゾリルメチル基、2-メチル-4-(4-フルオロフ  
 エニル) - 5-チアゾリルメチル基、2-(4-フルオロフェニル) - 4-チア  
 ズリルメチル基、4-(2-フルオロフェニル) - 5-チアゾリルメチル基、2  
 -(4-フルオロフェニル) - 5-メチル-4-チアゾリルメチル基、2-(4  
 -フルオロフェニル) - 4-メチル-5-チアゾリルメチル基、2-メチル-5  
 -(2-クロロフェニル) - 4-チアゾリルメチル基、2-メチル-4-(2-  
 クロロフェニル) - 5-チアゾリルメチル基、2-(2-クロロフェニル) - 4  
 -チアゾリルメチル基、2-(2-クロロフェニル) - 5-チアゾリルメチル基  
 、2-(2-クロロフェニル) - 5-メチル-4-チアゾリルメチル基、2-(  
 2-クロロフェニル) - 4-メチル-5-チアゾリルメチル基、2-メチル-5  
 -(3-クロロフェニル) - 4-チアゾリルメチル基、2-メチル-4-(3-  
 クロロフェニル) - 5-チアゾリルメチル基、2-(3-クロロフェニル) - 4  
 -チアゾリルメチル基、2-(2-フルオロフェニル) - 5-チアゾリルメチル  
 基、2-(3-クロロフェニル) - 5-メチル-4-チアゾリルメチル基、2-  
 (3-クロロフェニル) - 4-メチル-5-チアゾリルメチル基、2-メチル-  
 5-(4-クロロフェニル) - 4-チアゾリルメチル基、2-メチル-4-(4  
 -クロロフェニル) - 5-チアゾリルメチル基、2-(4-クロロフェニル) -  
 4-チアゾリルメチル基、2-(4-クロロフェニル) - 5-チアゾリルメチル  
 基、2-(4-クロロフェニル) - 5-メチル-4-チアゾリルメチル基、2-  
 (4-クロロフェニル) - 4-メチル-5-チアゾリルメチル基等を挙げること  
 ができる。

#### 【0134】

4-又は5-オキサゾリルメチル基(オキサゾール環上には、ハロゲン置換も  
 しくは未置換のフェニル基及びC1~6アルキル基からなる群より選ばれた基の  
 少なくとも1種が置換していてもよい)とは、例えば、4-オキサゾリルメチル  
 基、5-オキサゾリルメチル基、2-メチル-4-オキサゾリルメチル基、2-  
 メチル-5-オキサゾリルメチル基、2,5-ジメチル-4-オキサゾリルメチ  
 ル基、2,4-ジメチル-5-オキサゾリルメチル基、2-メチル-5-フェニ

ル-4-オキサゾリルメチル基、2-メチル-4-フェニル-5-オキサゾリルメチル基、2-フェニル-4-オキサゾリルメチル基、2-フェニル-5-オキサゾリルメチル基、2-フェニル-5-メチル-4-オキサゾリルメチル基、2-フェニル-4-メチル-5-オキサゾリルメチル基、2-メチル-5-(2-フルオロフェニル)-4-オキサゾリルメチル基、2-メチル-4-(2-フルオロフェニル)-5-オキサゾリルメチル基、2-(2-フルオロフェニル)-4-オキサゾリルメチル基、2-(2-フルオロフェニル)-5-オキサゾリルメチル基、2-(2-フルオロフェニル)-5-メチル-4-オキサゾリルメチル基、2-(2-フルオロフェニル)-4-メチル-5-オキサゾリルメチル基、2-メチル-5-(3-フルオロフェニル)-4-オキサゾリルメチル基、2-メチル-4-(3-フルオロフェニル)-5-オキサゾリルメチル基、2-(3-フルオロフェニル)-4-オキサゾリルメチル基、2-(3-フルオロフェニル)-5-オキサゾリルメチル基、2-(3-フルオロフェニル)-5-メチル-4-オキサゾリルメチル基、2-(3-フルオロフェニル)-4-メチル-5-オキサゾリルメチル基、2-メチル-5-(4-フルオロフェニル)-4-オキサゾリルメチル基、2-メチル-4-(4-フルオロフェニル)-5-オキサゾリルメチル基、2-(4-フルオロフェニル)-4-オキサゾリルメチル基、2-(4-フルオロフェニル)-5-オキサゾリルメチル基、2-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-4-オキサゾリルメチル基、2-(4-フルオロフェニル)-4-メチル-5-オキサゾリルメチル基、2-メチル-5-(2-クロロフェニル)-4-オキサゾリルメチル基、2-メチル-4-(2-クロロフェニル)-5-オキサゾリルメチル基、2-(2-クロロフェニル)-4-オキサゾリルメチル基、2-(2-クロロフェニル)-5-オキサゾリルメチル基、2-(2-クロロフェニル)-5-メチル-4-オキサゾリルメチル基、2-(2-クロロフェニル)-4-メチル-5-オキサゾリルメチル基、2-メチル-5-(3-クロロフェニル)-4-オキサゾリルメチル基、2-メチル-4-(3-クロロフェニル)-5-オキサゾリルメチル基、2-(3-クロロフェニル)-4-オキサゾリルメチル基、2-(2-クロロフェニル)-5-オキサゾリルメチル基、2-(3-クロロフェニル)-5-メチル-4-オキサゾリルメ

チル基、2-(3-クロロフェニル)-4-メチル-5-オキサゾリルメチル基、2-メチル-5-(4-クロロフェニル)-4-オキサゾリルメチル基、2-メチル-4-(4-クロロフェニル)-5-オキサゾリルメチル基、2-(4-クロロフェニル)-4-オキサゾリルメチル基、2-(4-クロロフェニル)-5-オキサゾリルメチル基、2-(4-クロロフェニル)-5-メチル-4-オキサゾリルメチル基、2-(4-クロロフェニル)-4-メチル-5-オキサゾリルメチル基等を挙げることができる。

### 【0135】

2-フリルメチル基（フラン環上には、ハロゲン置換もしくは未置換のフェニル基の少なくとも1種が置換していてもよい）とは、例えば、2-フリルメチル基、5-フェニル-2-フリルメチル基、5-(2-フルオロフェニル)-2-フリルメチル基、5-(3-フルオロフェニル)-2-フリルメチル基、5-(4-フルオロフェニル)-2-フリルメチル基、5-(2-クロロフェニル)-2-フリルメチル基、5-(3-クロロフェニル)-2-フリルメチル基、5-(4-クロロフェニル)-2-フリルメチル基、5-(2-ブロモフェニル)-2-フリルメチル基、5-(3-ブロモフェニル)-2-フリルメチル基、5-(4-ブロモフェニル)-2-フリルメチル基、4-フェニル-2-フリルメチル基、4-(2-フルオロフェニル)-2-フリルメチル基、4-(3-フルオロフェニル)-2-フリルメチル基、4-(4-フルオロフェニル)-2-フリルメチル基、4-(2-クロロフェニル)-2-フリルメチル基、4-(3-クロロフェニル)-2-フリルメチル基、4-(4-クロロフェニル)-2-フリルメチル基、4-(2-ブロモフェニル)-2-フリルメチル基、4-(3-ブロモフェニル)-2-フリルメチル基、4-(4-ブロモフェニル)-2-フリルメチル基等を挙げることができる。

(Fd19) 4-イミダゾリルメチル基（イミダゾール環上には、フェニル基が置換していてもよい）とは、例えば、4-イミダゾリルメチル基、2-フェニル-4-イミダゾリルメチル基等を挙げることができる。

### 【0136】

5-(1H)-テトラゾリル基（テトラゾリン環の1位には、フェニル基が置

換していてもよい) とは、例えば、5-(1H)-テトラゾリル基及び1-フェニル-5-(1H)-テトラゾリル基が挙げられる。

#### 【0137】

フェニル基が置換していてもよい2-又は4-ピリミジル基とは、例えば、2-ピリミジル基、4-ピリミジル基、4-フェニル-2-ピリミジル基、2-フェニル-4-ピリミジル基、4,6-ジフェニル-2-ピリミジニル基等が挙げられる。

#### 【0138】

2-オキソ-3-ベンゾオキサゾリル-C1~6アルキル基とは、2-オキソベンゾオキサゾールのN位とC1~6アルキルが結合してなる基であって、例えば、2-オキソ-3-ベンゾオキサゾリルメチル基、2-(2-オキソ-3-ベンゾオキサゾリル)エチル基、3-(2-オキソ-3-ベンゾオキサゾリル)プロピル基、4-(2-オキソ-3-ベンゾオキサゾリル)ブチル基、5-(2-オキソ-3-ベンゾオキサゾリル)ペンチル基、6-(2-オキソ-3-ベンゾオキサゾリル)ヘキシル基等を挙げることができる。

#### 【0139】

フェニル環上にハロゲンが置換していてもよいフェノキシC2~6アルカノイル基とは、上記で定義されたハロゲン置換もしくは未置換のフェノキシ基とC2~6アルカノイル基で構成される基であって、例えば、フェノキシアセチル基、3-フェノキシプロピオニル基、4-フェノキシブチリル基、5-フェノキシペンタノイル基、6-フェノキシヘキサノイル基、4-(4-クロロフェノキシ)ブチリル基、5-(4-クロロフェノキシ)ペンタノイル基、6-(4-クロロフェノキシ)ヘキサノイル基、2-フルオロフェノキシアセチル基、3-フルオロフェノキシアセチル基、4-フルオロフェノキシアセチル基、2-クロロフェノキシアセチル基、3-クロロフェノキシアセチル基、4-クロロフェノキシアセチル基、4-ブromoフェノキシアセチル基、2,3-ジフルオロフェノキシアセチル基、2-フルオロ-4-クロロフェノキシアセチル基、3,5-ジフルオロフェノキシアセチル基、3-(2-フルオロフェノキシ)プロピオニル基、3-(3-フルオロフェノキシ)プロピオニル基、3-(4-フルオロフェノキシ

）プロピオニル基、3-（2-クロロフェノキシ）プロピオニル基、3-（3-クロロフェノキシ）プロピオニル基、3-（4-クロロフェノキシ）プロピオニル基、3-（4-ブロモフェノキシ）プロピオニル基、3-（2, 3-ジフルオロフェノキシ）プロピオニル基、3-（2-フルオロ-4-クロロフェノキシ）プロピオニル基、3-（3, 5-ジフルオロフェノキシ）プロピオニル基等を挙げることができる。

#### 【0140】

フェニル環上にハロゲンが置換していてもよいフェニルチオC2～6アルカノイル基とは、ハロゲン置換もしくは未置換のフェニルチオ基とC2～6アルカノイル基で構成される基であって、例えば、フェニルチオアセチル基、3-フェニルチオプロピオニル基、4-フェニルチオブチリル基、5-フェニルチオペンタノイル基、6-フェニルチオヘキサノイル基、4-（4-クロロフェニルチオ）ブチリル基、5-（4-クロロフェニルチオ）ペンタノイル基、6-（4-クロロフェニルチオ）ヘキサノイル基、2-フルオロフェニルチオアセチル基、3-フルオロフェニルチオアセチル基、4-フルオロフェニルチオアセチル基、2-クロロフェニルチオアセチル基、3-クロロフェニルチオアセチル基、4-クロロフェニルチオアセチル基、4-ブロモフェニルチオアセチル基、2, 3-ジフルオロフェニルチオアセチル基、2-フルオロ-4-クロロフェニルチオアセチル基、3, 5-ジフルオロフェニルチオアセチル基、3-（2-フルオロフェニルチオ）プロピオニル基、3-（3-フルオロフェニルチオ）プロピオニル基、3-（4-フルオロフェニルチオ）プロピオニル基、3-（2-クロロフェニルチオ）プロピオニル基、3-（3-クロロフェニルチオ）プロピオニル基、3-（4-クロロフェニルチオ）プロピオニル基、3-（4-ブロモフェニルチオ）プロピオニル基、3-（2, 3-ジフルオロフェニルチオ）プロピオニル基、3-（2-フルオロ-4-クロロフェニルチオ）プロピオニル基、3-（3, 5-ジフルオロフェニルチオ）プロピオニル基等を挙げることができる。

#### 【0141】

ベンゾイル基（ベンゼン環上には、ハロゲン、ハロゲン置換もしくは未置換のC1～6アルキル基、ハロゲン置換もしくは未置換のC1～6アルコキシ基及び

C1～6アルキルアミノ基からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換していてもよい)とは、例えば、2-フルオロベンゾイル基、3-フルオロベンゾイル基、4-フルオロベンゾイル基、2,3-ジフルオロベンゾイル基、3,4-ジフルオロベンゾイル基、2-クロロベンゾイル基、3-クロロベンゾイル基、4-クロロベンゾイル基、2,3-ジクロロベンゾイル基、3,4-ジクロロベンゾイル基、2-ブロモベンゾイル基、3-ブロモベンゾイル基、4-ブロモベンゾイル基、2,3-ジブロモベンゾイル基、3,4-ジブロモベンゾイル基、2-メチルベンゾイル基、3-メチルベンゾイル基、4-メチルベンゾイル基、2,3-ジメチルベンゾイル基、3,4-ジメチルベンゾイル基、2-ヨードベンゾイル基、3-ヨードベンゾイル基、4-ヨードベンゾイル基、2-トリフルオロメチルベンゾイル基、3-トリフルオロメチルベンゾイル基、4-トリフルオロメチルベンゾイル基、2,3-ジトリフルオロメチルベンゾイル基、3,4-ジトリフルオロメチルベンゾイル基、2-メトキシベンゾイル基、3-メトキシベンゾイル基、4-メトキシベンゾイル基、2-トリフルオロメトキシベンゾイル基、3-トリフルオロメトキシベンゾイル基、4-トリフルオロメトキシベンゾイル基、2-メチルアミノベンゾイル基、3-メチルアミノベンゾイル基、4-メチルアミノベンゾイル基、2-エチルアミノベンゾイル基、3-エチルアミノベンゾイル基、4-エチルアミノベンゾイル基、2-n-プロピルアミノベンゾイル基、3-n-プロピルアミノベンゾイル基、4-n-プロピルアミノベンゾイル基、4-n-ブチルアミノベンゾイル基、4-n-ペンチルアミノベンゾイル基、4-n-ヘキシルアミノベンゾイル基、2-ジメチルアミノベンゾイル基、3-ジメチルアミノベンゾイル基、4-ジメチルアミノベンゾイル基、2-ジエチルアミノベンゾイル基、3-ジエチルアミノベンゾイル基、4-ジエチルアミノベンゾイル基、2-ジプロピルアミノベンゾイル基、3-ジプロピルアミノベンゾイル基、4-ジプロピルアミノベンゾイル基、4-ジブチルアミノベンゾイル基、4-ジペンチルアミノベンゾイル基、4-ジヘキシルアミノベンゾイル基等を挙げることができる。

#### 【0142】

フェニル環上にハロゲンが置換していてもよいシンナモイル基とは、例えば、



シンナモイル基、2-フルオロシンナモイル基、3-フルオロシンナモイル基、4-フルオロシンナモイル基、2, 4-ジフルオロシンナモイル基、2, 5-ジフルオロシンナモイル基、3, 5-ジフルオロシンナモイル基、3, 4-ジフルオロシンナモイル基、2-クロロシンナモイル基、3-クロロシンナモイル基、4-クロロシンナモイル基、2, 4-ジクロロシンナモイル基、2, 5-ジクロロシンナモイル基、3, 5-ジクロロシンナモイル基、3, 4-ジクロロシンナモイル基、2-ブロモシンナモイル基、3-ブロモシンナモイル基、4-ブロモシンナモイル基、2, 4-ジブロモシンナモイル基、2, 5-ジブロモシンナモイル基、3, 5-ジブロモシンナモイル基、3, 4-ジブロモシンナモイル基等を挙げることができる。

### 【0143】

フェニル環上にハロゲンが置換していてもよいフェニルC1~6アルキルスルホニル基とは、上記で定義したフェニル環上にハロゲンが置換することのあるフェニルC1~6アルキル基とスルホニル基から構成される基であって、例えば、ベンジルスルホニル基、フェネチルスルホニル基、3-フェニルプロピルスルホニル基、4-フェニルブチルスルホニル基、5-フェニルペンチルスルホニル基、6-フェニルヘキシルスルホニル基、2-フルオロベンジルスルホニル基、3-フルオロベンジルスルホニル基、4-フルオロベンジルスルホニル基、2-クロロベンジルスルホニル基、3-クロロベンジルスルホニル基、4-クロロベンジルスルホニル基、2, 3-ジクロロベンジルスルホニル基、3, 4-ジクロロベンジルスルホニル基、3, 5-ジクロロベンジルスルホニル基、2, 4-ジクロロベンジルスルホニル基、3, 4, 5-トリフルオロベンジルスルホニル基、2-(2-フルオロフェニル)エチルスルホニル基、2-(3-フルオロフェニル)エチルスルホニル基、2-(4-フルオロフェニル)エチルスルホニル基、2-(2-クロロフェニル)エチルスルホニル基、2-(3-クロロフェニル)エチルスルホニル基、2-(4-クロロフェニル)エチルスルホニル基、2-(2, 3-ジクロロフェニル)エチルスルホニル基、2-(3, 4-ジクロロフェニル)エチルスルホニル基、2-(3, 5-ジクロロフェニル)エチルスルホニル基、2-(2, 4-ジクロロフェニル)エチルスルホニル基、2-(3, 4,

5-トリフルオロフェニル) エチルスルホニル基、3-(2-フルオロフェニル) プロピルスルホニル基、3-(3-フルオロフェニル) プロピルスルホニル基、3-(4-フルオロフェニル) プロピルスルホニル基、3-(2-クロロフェニル) プロピルスルホニル基、3-(3-クロロフェニル) プロピルスルホニル基、3-(4-クロロフェニル) プロピルスルホニル基、3-(2,3-ジクロロフェニル) プロピルスルホニル基、3-(3,4-ジクロロフェニル) プロピルスルホニル基、3-(3,5-ジクロロフェニル) プロピルスルホニル基、3-(2,4-ジクロロフェニル) プロピルスルホニル基、3-(3,4,5-トリフルオロフェニル) プロピルスルホニル基等を挙げることができる。

#### 【0144】

ベンゼンスルホニル基(ベンゼン環上には、塩素原子及びメチル基からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換していてもよい)とは、例えば、ベンゼンスルホニル基、o-トルエンスルホニル基、m-トルエンスルホニル基、p-トルエンスルホニル基、o-クロロベンゼンスルホニル基、m-クロロベンゼンスルホニル基、p-クロロベンゼンスルホニル基等を挙げることができる。

#### 【0145】

ハロゲン置換もしくは未置換のC1~8アルキル基とは、例えば、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、tert-ブチル基、sec-ブチル基、n-ペンチル基、ネオペンチル基、3-メチルペンチル基、n-ヘキシル基、イソヘキシル基、1,3,5-トリメチルヘキシル基、n-ヘプチル基、6-メチルヘプチル基、1-メチルヘプチル基、n-オクチル基、フルオロメチル基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、クロロメチル基、ジクロロメチル基、トリクロロメチル基、ブロモメチル基、ジブロモメチル基、ジクロロフルオロメチル基、2,2,2-トリフルオロエチル基、ペンタフルオロエチル基、2-クロロエチル基、3,3,3-トリフルオロプロピル基、ヘプタフルオロプロピル基、ヘプタフルオロイソプロピル基、3-クロロプロピル基、2-クロロプロピル基、3-ブロモプロピル基、4,4,4-トリフルオロブチル基、4,4,4,3,3-ペンタフルオロブチル基、4-クロロブチル基、4-ブロモブチル基、2-クロロブチル基、5,5,5-

トリフルオロペンチル基、5-クロロペンチル基、6, 6, 6-トリフルオロヘキシル基、6-クロロヘキシル基、7-クロロヘプチル基、8-クロロオクチル基等を挙げることができる。

#### 【0146】

C1~6アルキルアミノ-C1~6アルキル基とは、例えば、2-ジメチルアミノエチル基、2-ジメチルアミノプロピル基、3-ジメチルアミノプロピル基、3-ジメチルアミノブチル基、4-ジメチルアミノブチル基、5-ジメチルアミノペンチル基、6-ジメチルアミノヘキシル基、2-(ジエチルアミノ)エチル基、3-(ジエチルアミノ)プロピル基、4-(ジエチルアミノ)ブチル基、5-(ジエチルアミノ)ペンチル基、6-(ジエチルアミノ)ヘキシル基、2-(ジ-n-プロピルアミノ)エチル基、3-(ジ-n-プロピルアミノ)プロピル基、4-(ジ-n-プロピルアミノ)ブチル基、5-(ジ-n-プロピルアミノ)ペンチル基、6-(ジ-n-プロピルアミノ)ヘキシル基等を挙げることができる。

#### 【0147】

ハロゲン置換もしくは未置換のC1~6アルキルチオ基とは、例えば、メチルチオ基、エチルチオ基、n-プロピルチオ基、イソプロピルチオ基、n-ブチルチオ基、イソブチルチオ基、tert-ブチルチオ基、sec-ブチルチオ基、n-ペンチルチオ基、ネオペンチルチオ基、n-ヘキシルチオ基、イソヘキシルチオ基、3-メチルペンチルチオ基、フルオロメチルチオ基、ジフルオロメチルチオ基、トリフルオロメチルチオ基、クロロメチルチオ基、ジクロロメチルチオ基、トリクロロメチルチオ基、ブロモメチルチオ基、ジブロモメチルチオ基、ジクロロフルオロメチルチオ基、2, 2, 2-トリフルオロエチルチオ基、ペンタフルオロエチルチオ基、2-クロロエチルチオ基、3, 3, 3-トリフルオロプロピルチオ基、ヘプタフルオロプロピルチオ基、ヘプタフルオロイソプロピルチオ基、3-クロロプロピルチオ基、2-クロロプロピルチオ基、3-ブロモプロピルチオ基、4, 4, 4-トリフルオロブチルチオ基、4, 4, 4, 3, 3-ペンタフルオロブチルチオ基、4-クロロブチルチオ基、4-ブロモブチルチオ基、2-クロロブチルチオ基、5, 5, 5-トリフルオロペンチルチオ基、5-ク

ロロペンチルチオ基、6, 6, 6-トリフルオロヘキシルチオ基、6-クロロヘキシルチオ基等を挙げることができる。

【0148】

フェニルC1~6アルキル基（フェニル環上には、ハロゲン、ハロゲン置換もしくは未置換のC1~6アルキル基、ハロゲン置換もしくは未置換のC1~6アルコキシ基、ハロゲン置換もしくは未置換のC1~6アルキルチオ基、フェニルC1~6アルコキシ基、C1~6アルコキシカルボニル基、ヒドロキシ基、メチルスルフィニル基、メタンスルホニル基、メタンスルホニルオキシ基、シアノ基、アセチル基、ベンゾイル基、 $\alpha$ ,  $\alpha$ -ジメトキシベンジル基、アミノ基、ニトロ基、カルバモイル基、アセチルアミノ基、C1~6アルコキシカルボニル基、C1~6アルコキシアミノカルボニル基、C1~6アルコキシカルボニルアミノ基、トリC1~6アルキルシロキシ基、ピリル基、テトラヒドロピラニルオキシ基及び1-イミダゾリル基からなる群より選ばれた基が1~5個置換していてもよい）とは、例えば、ベンジル基、1-フェネチル基、2-フェネチル基、3-フェニルプロピル基、2-フェニルプロピル基、4-フェニルブチル基、5-フェニルペンチル基、4-フェニルペンチル基、6-フェニルヘキシル基及び2-フルオロベンジル基、3-フルオロベンジル基、4-フルオロベンジル基、2-クロロベンジル基、3-クロロベンジル基、4-クロロベンジル基、2-ブロモベンジル基、3-ブロモベンジル基、4-ブロモベンジル基、2-ヨードベンジル基、3-ヨードベンジル基、4-ヨードベンジル基、2, 3-ジフルオロベンジル基、3, 4-ジフルオロベンジル基、3, 5-ジフルオロベンジル基、2, 4-ジフルオロベンジル基、2, 6-ジフルオロベンジル基、2, 4, 6-トリフルオロベンジル基、3, 4, 5-トリフルオロベンジル基、2, 3-ジクロロベンジル基、3, 4-ジクロロベンジル基、3, 5-ジクロロベンジル基、2, 4-ジクロロベンジル基、2, 6-ジクロロベンジル基、2, 4, 6-トリクロロベンジル基、3, 4, 5-トリクロロベンジル基、パーフルオロベンジル基、2-ジフルオロメチルベンジル基、3-ジフルオロメチルベンジル基、4-ジフルオロメチルベンジル基、4-クロロ-3-ジフルオロメチルベンジル基、3-クロロ-4-ジフルオロメチルベンジル基、3-ブロモ-4-ジフルオロメチル

ベンジル基、3, 5-ジフルオロ-4-ジフルオロメチルベンジル基、2-トリフルオロメチルベンジル基、3-トリフルオロメチルベンジル基、4-トリフルオロメチルベンジル基、4-フルオロ-3-トリフルオロメチルベンジル基、3-フルオロ-4-トリフルオロメチルベンジル基、2-ペンタフルオロエチルベンジル基、4-クロロ-3-ペンタフルオロエチルベンジル基、3-クロロ-4-ペンタフルオロエチルベンジル基、2-ペンタフルオロエチルベンジル基、3-ペンタフルオロエチルベンジル基、4-ペンタフルオロエチルベンジル基、2-トリフルオロメトキシベンジル基、3-トリフルオロメトキシベンジル基、4-トリフルオロメトキシベンジル基、4-フルオロ-3-トリフルオロメトキシベンジル基、3-フルオロ-4-トリフルオロメトキシベンジル基、2-ペンタフルオロエトキシベンジル基、3-ペンタフルオロエトキシベンジル基、4-ペンタフルオロエトキシベンジル基、3-クロロ-4-トリフルオロメトキシベンジル基、3-クロロ-4-ペンタフルオロエトキシベンジル基、2-(2-トリフルオロメチルフェニル)エチル基、2-(3-トリフルオロメチルフェニル)エチル基、2-(4-トリフルオロメチルフェニル)エチル基、2-トリフルオロメトキシフェニル)エチル基、3-トリフルオロメトキシフェニル)エチル基、2-(4-トリフルオロメトキシフェニル)エチル基、2-(2-ペンタフルオロエトキシフェニル)エチル基、2-(3-ペンタフルオロエトキシフェニル)エチル基、2-(4-ペンタフルオロエトキシフェニル)エチル基、3-(2-トリフルオロメチルフェニル)プロピル基、3-(3-トリフルオロメチルフェニル)プロピル基、3-(4-トリフルオロメチルフェニル)プロピル基、3-(2-トリフルオロメチルフェニル)プロピル基、3-(3-トリフルオロメトキシフェニル)プロピル基、3-(4-トリフルオロメトキシフェニル)プロピル基、3-(3-ペンタフルオロエトキシフェニル)プロピル基、3-(4-ペンタフルオロエトキシフェニル)プロピル基、4-(3-ペンタフルオロエトキシフェニル)ブチル基、5-(4-トリフルオロメチルフェニル)ペンチル基、4-(4-トリフルオロメチルフェニル)ペンチル基、4-(4-トリフルオロメトキシフェニル)ペンチル基、6-(3-トリフルオロメチルフェニル)ヘキシル基、6-(4-トリフルオロメチルフェニル)ヘキシル基、6-(4-トリ

リフルオロメトキシフェニル) ヘキシル基、2-メチルチオベンジル基、3-メチルチオベンジル基、4-メチルチオベンジル基、2-(2-メチルチオフェニル) エチル基、2-(3-メチルチオフェニル) エチル基、2-(4-メチルチオフェニル) エチル基、3-(4-メチルチオフェニル) プロピル基、4-(4-メチルチオフェニル) ブチル基、5-(4-メチルチオフェニル) ペンチル基、6-(4-メチルチオフェニル) ヘキシル基、2-トリフルオロメチルチオベンジル基、3-トリフルオロメチルチオベンジル基、4-トリフルオロメチルチオベンジル基、2-(2-トリフルオロメチルチオフェニル) エチル基、2-(3-トリフルオロメチルチオフェニル) エチル基、2-(4-トリフルオロメチルチオフェニル) エチル基、3-(4-トリフルオロメチルチオフェニル) プロピル基、4-(4-トリフルオロメチルチオフェニル) ブチル基、5-(4-トリフルオロメチルチオフェニル) ペンチル基、6-(4-トリフルオロメチルチオフェニル) ヘキシル基、2-ベンジルオキシベンジル基、3-ベンジルオキシベンジル基、4-ベンジルオキシベンジル基、2-(2-ベンジルオキシフェニル) エチル基、2-(3-ベンジルオキシフェニル) エチル基、2-(4-ベンジルオキシフェニル) エチル基、3-(4-ベンジルオキシフェニル) プロピル基、4-(4-ベンジルオキシフェニル) ブチル基、5-(4-ベンジルオキシフェニル) ペンチル基、6-(4-ベンジルオキシフェニル) ヘキシル基、2-(2-フェニルエトキシ) ベンジル基、3-(2-フェニルエトキシ) ベンジル基、4-(2-フェニルエトキシ) ベンジル基、2-(2-(2-フェニルエトキシ) フェニル) エチル基、2-(3-(2-フェニルエトキシ) フェニル) エチル基、2-(4-(2-フェニルエトキシ) フェニル) エチル基、3-(4-(2-フェニルエトキシ) フェニル) プロピル基、4-(4-(2-フェニルエトキシ) フェニル) ブチル基、5-(4-(2-フェニルエトキシ) フェニル) ペンチル基、6-(4-(2-フェニルエトキシ) フェニル) ヘキシル基、2-(3-フェニルプロポキシ) ベンジル基、3-(3-フェニルプロポキシ) ベンジル基、4-(3-フェニルプロポキシ) ベンジル基、2-(4-フェニルブトキシ) ベンジル基、3-(4-フェニルブトキシ) ベンジル基、4-(4-フェニルブトキシ) ベンジル基、2-メトキシカルボニルベンジル基、3-メトキシ

カルボニルベンジル基、4-メトキシカルボニルベンジル基、2-(2-メトキシカルボニルフェニル)エチル基、2-(3-メトキシカルボニルフェニル)エチル基、2-(4-メトキシカルボニルフェニル)エチル基、3-(4-メトキシカルボニルフェニル)プロピル基、4-(4-メトキシカルボニルフェニル)ブチル基、5-(4-メトキシカルボニルフェニル)ペンチル基、6-(4-メトキシカルボニルフェニル)ヘキシル基、2-ヒドロキシベンジル基、3-ヒドロキシベンジル基、4-ヒドロキシベンジル基、2-(2-ヒドロキシフェニル)エチル基、2-(3-ヒドロキシフェニル)エチル基、2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル基、3-(4-ヒドロキシフェニル)プロピル基、4-(4-ヒドロキシフェニル)ブチル基、5-(4-ヒドロキシフェニル)ペンチル基、6-(4-ヒドロキシフェニル)ヘキシル基、2-メチルスルフィニルベンジル基、3-メチルスルフィニルベンジル基、4-メチルスルフィニルベンジル基、2-(2-メチルスルフィニルフェニル)エチル基、2-(3-メチルスルフィニルフェニル)エチル基、2-(4-メチルスルフィニルフェニル)エチル基、3-(4-メチルスルフィニルフェニル)プロピル基、4-(4-メチルスルフィニルフェニル)ブチル基、5-(4-メチルスルフィニルフェニル)ペンチル基、6-(4-メチルスルフィニルフェニル)ヘキシル基、2-メタンスルホニルベンジル基、3-メタンスルホニルベンジル基、4-メタンスルホニルベンジル基、2-(2-メタンスルホニルフェニル)エチル基、2-(3-メタンスルホニルフェニル)エチル基、2-(4-メタンスルホニルフェニル)エチル基、3-(4-メタンスルホニルフェニル)プロピル基、4-(4-メタンスルホニルフェニル)ブチル基、5-(4-メタンスルホニルフェニル)ペンチル基、6-(4-メタンスルホニルフェニル)ヘキシル基、2-メタンスルホニルオキシベンジル基、3-メタンスルホニルオキシベンジル基、4-メタンスルホニルオキシベンジル基、2-(2-メタンスルホニルオキシフェニル)エチル基、2-(3-メタンスルホニルオキシフェニル)エチル基、2-(4-メタンスルホニルオキシフェニル)エチル基、3-(4-メタンスルホニルオキシフェニル)プロピル基、4-(4-メタンスルホニルオキシフェニル)ブチル基、5-(4-メタンスルホニルオキシフェニル)ペンチル基、6-(4-メタンスルホニルオ

キシフェニル) ヘキシル基、2-シアノベンジル基、3-シアノベンジル基、4-シアノベンジル基、2-(2-シアノフェニル) エチル基、2-(3-シアノフェニル) エチル基、2-(4-シアノフェニル) エチル基、3-(4-シアノフェニル) プロピル基、4-(4-シアノフェニル) ブチル基、5-(4-シアノフェニル) ペンチル基、6-(4-シアノフェニル) ヘキシル基、2-アセチルベンジル基、3-アセチルベンジル基、4-アセチルベンジル基、2-(2-アセチルフェニル) エチル基、2-(3-アセチルフェニル) エチル基、2-(4-アセチルフェニル) エチル基、3-(4-アセチルフェニル) プロピル基、4-(4-アセチルフェニル) ブチル基、5-(4-アセチルフェニル) ペンチル基、6-(4-アセチルフェニル) ヘキシル基、2-ベンゾイルベンジル基、3-ベンゾイルベンジル基、4-ベンゾイルベンジル基、2-(2-ベンゾイルフェニル) エチル基、2-(3-ベンゾイルフェニル) エチル基、2-(4-ベンゾイルフェニル) エチル基、3-(4-ベンゾイルフェニル) プロピル基、4-(4-ベンゾイルフェニル) ブチル基、5-(4-ベンゾイルフェニル) ペンチル基、6-(4-ベンゾイルフェニル) ヘキシル基、2- $\alpha$ ,  $\alpha$ -ジメトキシベンジルベンジル基、3- $\alpha$ ,  $\alpha$ -ジメトキシベンジルベンジル基、4- $\alpha$ ,  $\alpha$ -ジメトキシベンジルベンジル基、2-(2- $\alpha$ ,  $\alpha$ -ジメトキシベンジルフェニル) エチル基、2-(3-( $\alpha$ ,  $\alpha$ -ジメトキシベンジル) フェニル) エチル基、2-(4-( $\alpha$ ,  $\alpha$ -ジメトキシベンジル) フェニル) エチル基、3-(4-( $\alpha$ ,  $\alpha$ -ジメトキシベンジル) フェニル) プロピル基、4-(4-( $\alpha$ ,  $\alpha$ -ジメトキシベンジル) フェニル) ブチル基、5-(4-( $\alpha$ ,  $\alpha$ -ジメトキシベンジル) フェニル) ペンチル基、6-(4-( $\alpha$ ,  $\alpha$ -ジメトキシベンジル) フェニル) ヘキシル基、2-アミノベンジル基、3-アミノベンジル基、4-アミノベンジル基、2-(2-アミノフェニル) エチル基、2-(3-アミノフェニル) エチル基、2-(4-アミノフェニル) エチル基、3-(4-アミノフェニル) プロピル基、4-(4-アミノフェニル) ブチル基、5-(4-アミノフェニル) ペンチル基、6-(4-アミノフェニル) ヘキシル基、2-ニトロベンジル基、3-ニトロベンジル基、4-ニトロベンジル基、2-(2-ニトロフェニル) エチル基、2-(3-ニトロフェニル) エチル基、2-(4-ニトロフェ



ニル) エチル基、3-(4-ニトロフェニル) プロピル基、4-(4-ニトロフェニル) ブチル基、5-(4-ニトロフェニル) ペンチル基、6-(4-ニトロフェニル) ヘキシル基、2-カルバモイルベンジル基、3-カルバモイルベンジル基、4-カルバモイルベンジル基、2-(2-カルバモイルフェニル) エチル基、2-(3-カルバモイルフェニル) エチル基、2-(4-カルバモイルフェニル) エチル基、3-(4-カルバモイルフェニル) プロピル基、4-(4-カルバモイルフェニル) ブチル基、5-(4-カルバモイルフェニル) ペンチル基、6-(4-カルバモイルフェニル) ヘキシル基、2-アセチルアミノベンジル基、3-アセチルアミノベンジル基、4-アセチルアミノベンジル基、2-(2-アセチルアミノフェニル) エチル基、2-(3-アセチルアミノフェニル) エチル基、2-(4-アセチルアミノフェニル) エチル基、3-(4-アセチルアミノフェニル) プロピル基、4-(4-アセチルアミノフェニル) ブチル基、5-(4-アセチルアミノフェニル) ペンチル基、6-(4-アセチルアミノフェニル) ヘキシル基、2-エトキシカルボニルベンジル基、3-エトキシカルボニルベンジル基、4-エトキシカルボニルベンジル基、2-(2-エトキシカルボニルフェニル) エチル基、2-(3-エトキシカルボニルフェニル) エチル基、2-(4-エトキシカルボニルフェニル) エチル基、3-(4-エトキシカルボニルフェニル) プロピル基、4-(4-エトキシカルボニルフェニル) ブチル基、5-(4-エトキシカルボニルフェニル) ペンチル基、6-(4-エトキシカルボニルフェニル) ヘキシル基、2-メチルアミノカルボニルベンジル基、3-メチルアミノカルボニルベンジル基、4-メチルアミノカルボニルベンジル基、2-ジメチルアミノカルボニルベンジル基、3-ジメチルアミノカルボニルベンジル基、2-エチルアミノカルボニルベンジル基、3-エチルアミノカルボニルベンジル基、4-エチルアミノカルボニルベンジル基、4-ジメチルアミノカルボニルベンジル基、2-ジエチルアミノカルボニルベンジル基、3-ジエチルアミノカルボニルベンジル基、4-ジエチルアミノカルボニルベンジル基、2-(ジ- $n$ -プロピルアミノカルボニル) ベンジル基、3-(ジ- $n$ -プロピルアミノカルボニル) ベンジル基、4-(ジ- $n$ -プロピルアミノカルボニル) ベンジル基、2-メトキシカルボニルアミノベンジル基、3-メトキシカルボニルアミ

ノベンジル基、4-メトキシカルボニルアミノベンジル基、2-エトキシカルボニルアミノベンジル基、3-エトキシカルボニルアミノベンジル基、4-エトキシカルボニルアミノベンジル基、2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ベンジル基、3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ベンジル基、4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ベンジル基、4-トリメチルシロキシベンジル基、4-トリエチルシロキシベンジル基、2-テトラヒドロピラニルオキシベンジル基、3-テトラヒドロピラニルオキシベンジル基、4-テトラヒドロピラニルオキシベンジル基、2-ピリルベンジル基、3-ピリルベンジル基、4-ピリルベンジル基、2-(1-イミダゾリル)ベンジル基、3-(1-イミダゾリル)ベンジル基、4-(1-イミダゾリル)ベンジル基等を挙げることができる。

#### 【0149】

ベンズヒドリル基(ベンゼン環上には、ハロゲン、トリフルオロメチル基及びトリフルオロメトキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換していてもよい)とは、例えば、ベンズヒドリル基、4,4'-ジクロロベンズヒドリル基、4,4'-ジフルオロベンズヒドリル基、4,4'-ビストリフルオロメチルベンズヒドリル基、4,4'-ビストリフルオロメトキシベンズヒドリル基等を挙げることができる。

#### 【0150】

1-ピペリジノエチル基(ピペリジン環の4位に4-トリフルオロメチルフェノキシ基が置換していてもよい)とは、例えば、1-ピペリジノエチル基及び2-(4-トリフルオロメチルフェノキシ-1-ピペリジノ)エチル基である。

#### 【0151】

2-フリルメチル基(フラン環の4位にハロゲン置換もしくは未置換のフェニル基が置換していてもよい)とは、例えば、2-フリルメチル基、4-フェニル-2-フリルメチル基、4-(2-フルオロフェニル)-2-フリルメチル基、4-(3-フルオロフェニル)-2-フリルメチル基、4-(4-フルオロフェニル)-2-フリルメチル基、4-(2-クロロフェニル)-2-フリルメチル基、4-(3-クロロフェニル)-2-フリルメチル基、4-(4-クロロフェ

ニル) - 2-フリルメチル基、4-(2-ブロモフェニル) - 2-フリルメチル基、4-(3-ブロモフェニル) - 2-フリルメチル基、4-(4-ブロモフェニル) - 2-フリルメチル基等を挙げることができる。

#### 【0152】

4-オキサゾリルメチル基 (オキサゾリン環の2位にハロゲン又は4-クロロフェニル基が置換していてもよい) とは、例えば、4-オキサゾリルメチル基、2-クロロ-4-オキサゾリルメチル基及び2-(4-クロロフェニル) - 4-オキサゾリルメチル基である。

#### 【0153】

ハロゲンが置換していてもよい4-チアゾリルメチル基とは、例えば、4-チアゾリルメチル基、2-フルオロ-4-チアゾリルメチル基、5-フルオロ-4-チアゾリルメチル基、2-クロロ-4-チアゾリルメチル基、5-クロロ-4-チアゾリルメチル基等を挙げることができる。

#### 【0154】

5-オキサジアゾリルメチル基 (オキサジアゾール環の2位にハロゲン置換もしくは未置換のフェニル基が置換していてもよい) とは、例えば、5-オキサジアゾリルメチル基、2-フェニル-5-オキサジアゾリルメチル基、2-(2-フルオロフェニル) - 5-オキサジアゾリルメチル基、2-(3-フルオロフェニル) - 5-オキサジアゾリルメチル基、2-(4-フルオロフェニル) - 5-オキサジアゾリルメチル基、2-(2-クロロフェニル) - 5-オキサジアゾリルメチル基、2-(3-クロロフェニル) - 5-オキサジアゾリルメチル基、2-(4-クロロフェニル) - 5-オキサジアゾリルメチル基、2-(2-ブロモフェニル) - 5-オキサジアゾリルメチル基、2-(3-ブロモフェニル) - 5-オキサジアゾリルメチル基、2-(4-ブロモフェニル) - 5-オキサジアゾリルメチル基等を挙げることができる。

#### 【0155】

3-ピラゾリルメチル基 (ピラゾール環の1位にハロゲン置換もしくは未置換のフェニル基で置換していてもよい) とは、例えば、3-ピラゾリルメチル基、1-フェニル-3-ピラゾリルメチル基、1-(2-フルオロフェニル) - 3-

ピラゾリルメチル基、1-(3-フルオロフェニル)-3-ピラゾリルメチル基、1-(4-フルオロフェニル)-3-ピラゾリルメチル基、1-(2-クロロフェニル)-3-ピラゾリルメチル基、1-(3-クロロフェニル)-3-ピラゾリルメチル基、1-(4-クロロフェニル)-3-ピラゾリルメチル基、1-(2-ブロモフェニル)-3-ピラゾリルメチル基、1-(3-ブロモフェニル)-3-ピラゾリルメチル基、1-(4-ブロモフェニル)-3-ピラゾリルメチル基等を挙げることができる。

### 【0156】

2-又は3-ベンゾチオフェニルメチル基(ハロゲン及びハロゲン置換もしくは未置換のC1~6アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも1種がベンゼン環上に置換していてもよい)とは、例えば、2-ベンゾチオフェニルメチル基、4-フルオロ-2-ベンゾチオフェニルメチル基、5-フルオロ-2-ベンゾチオフェニルメチル基、6-フルオロ-2-ベンゾチオフェニルメチル基、7-フルオロ-2-ベンゾチオフェニルメチル基、4-クロロ-2-ベンゾチオフェニルメチル基、5-クロロ-2-ベンゾチオフェニルメチル基、6-クロロ-2-ベンゾチオフェニルメチル基、7-クロロ-2-ベンゾチオフェニルメチル基、4-ブロモ-2-ベンゾチオフェニルメチル基、5-ブロモ-2-ベンゾチオフェニルメチル基、6-ブロモ-2-ベンゾチオフェニルメチル基、7-ブロモ-2-ベンゾチオフェニルメチル基、4-メトキシ-2-ベンゾチオフェニルメチル基、5-メトキシ-2-ベンゾチオフェニルメチル基、6-メトキシ-2-ベンゾチオフェニルメチル基、7-メトキシ-2-ベンゾチオフェニルメチル基、4-トリフルオロメトキシ-2-ベンゾチオフェニルメチル基、5-トリフルオロメトキシ-2-ベンゾチオフェニルメチル基、6-トリフルオロメトキシ-2-ベンゾチオフェニルメチル基、7-トリフルオロメトキシ-2-ベンゾチオフェニルメチル基、4-エトキシ-2-ベンゾチオフェニルメチル基、5-エトキシ-2-ベンゾチオフェニルメチル基、6-エトキシ-2-ベンゾチオフェニルメチル基、7-エトキシ-2-ベンゾチオフェニルメチル基、4-クロロ-5-トリフルオロメトキシ-2-ベンゾチオフェニルメチル基、6-クロロ-5-トリフルオロメトキシ-2-ベンゾチオフェニルメチル基、7-クロロ-

5-トリフルオロメトキシ-2-ベンゾチオフェニルメチル基、3-ベンゾチオフェニルメチル基、4-フルオロ-3-ベンゾチオフェニルメチル基、5-フルオロ-3-ベンゾチオフェニルメチル基、6-フルオロ-3-ベンゾチオフェニルメチル基、7-フルオロ-3-ベンゾチオフェニルメチル基、4-クロロ-3-ベンゾチオフェニルメチル基、5-クロロ-3-ベンゾチオフェニルメチル基、6-クロロ-3-ベンゾチオフェニルメチル基、7-クロロ-3-ベンゾチオフェニルメチル基、4-ブロモ-3-ベンゾチオフェニルメチル基、5-ブロモ-3-ベンゾチオフェニルメチル基、6-ブロモ-3-ベンゾチオフェニルメチル基、7-ブロモ-3-ベンゾチオフェニルメチル基、4-メトキシ-3-ベンゾチオフェニルメチル基、5-メトキシ-3-ベンゾチオフェニルメチル基、6-メトキシ-3-ベンゾチオフェニルメチル基、7-メトキシ-3-ベンゾチオフェニルメチル基、4-トリフルオロメトキシ-3-ベンゾチオフェニルメチル基、5-トリフルオロメトキシ-3-ベンゾチオフェニルメチル基、6-トリフルオロメトキシ-3-ベンゾチオフェニルメチル基、7-トリフルオロメトキシ-3-ベンゾチオフェニルメチル基、4-エトキシ-3-ベンゾチオフェニルメチル基、5-エトキシ-3-ベンゾチオフェニルメチル基、6-エトキシ-3-ベンゾチオフェニルメチル基、7-エトキシ-3-ベンゾチオフェニルメチル基、4-クロロ-5-トリフルオロメトキシ-3-ベンゾチオフェニルメチル基、6-クロロ-5-トリフルオロメトキシ-3-ベンゾチオフェニルメチル基、7-クロロ-5-トリフルオロメトキシ-3-ベンゾチオフェニルメチル基等を挙げることができる。

### 【0157】

ベンゼン環上にハロゲンが置換していてもよいベンゾオキサゾール-2-イルメチル基とは、例えば、2-ベンゾオキサゾリルメチル基、4-フルオロ-2-ベンゾオキサゾリルメチル基、5-フルオロ-2-ベンゾオキサゾリルメチル基、6-フルオロ-2-ベンゾオキサゾリルメチル基、7-フルオロ-2-ベンゾオキサゾリルメチル基、4-クロロ-2-ベンゾオキサゾリルメチル基、5-クロロ-2-ベンゾオキサゾリルメチル基、6-クロロ-2-ベンゾオキサゾリルメチル基、7-クロロ-2-ベンゾオキサゾリルメチル基、4-ブロモ-2-ベ

ンゾオキサゾリルメチル基、5-ブromo-2-ベンゾオキサゾリルメチル基、6-ブromo-2-ベンゾオキサゾリルメチル基、7-ブromo-2-ベンゾオキサゾリルメチル基等を挙げることができる。

#### 【0158】

ハロゲンが置換していてもよい2-チエニルメチル基とは、例えば、2-チエニルメチル基、3-フルオロ-2-チエニルメチル基、4-フルオロ-2-チエニルメチル基、5-フルオロ-2-チエニルメチル基、3-クロロ-2-チエニルメチル基、4-クロロ-2-チエニルメチル基、5-クロロ-2-チエニルメチル基、3-ブromo-2-チエニルメチル基、4-ブromo-2-チエニルメチル基、5-ブromo-2-チエニルメチル基等を挙げることができる。

#### 【0159】

3, 3-ジメチル-2-オキソ-5-インドリルメチル基（インドリン環の1位にC1~6アルキル基が置換していてもよい）とは、例えば、3, 3-ジメチル-2-オキソ-5-インドリルメチル基、1, 3, 3-トリメチル-2-オキソ-5-インドリルメチル基、1-エチル-3, 3-ジメチル-2-オキソ-5-インドリルメチル基、3, 3-ジメチル-2-オキソ-1-(n-プロピル)-5-インドリルメチル基、3, 3-ジメチル-2-オキソ-1-イソプロピル-5-インドリルメチル基、1-(n-ブチル)-3, 3-ジメチル-2-オキソ-5-インドリルメチル基、1-(sec-ブチル)-3, 3-ジメチル-2-オキソ-5-インドリルメチル基、1-(tert-ブチル)-3, 3-ジメチル-2-オキソ-5-インドリルメチル基、1-(n-ペンチル)-3, 3-ジメチル-2-オキソ-5-インドリルメチル基、1-(n-ヘキシル)-3, 3-ジメチル-2-オキソ-5-インドリルメチル基等を挙げることができる。

#### 【0160】

2-オキソ-6-ベンゾオキサゾリルメチル基（ベンゾオキサゾリン環の1位にC1~6アルキル基が置換していてもよい）とは、例えば、2-オキソ-6-ベンゾオキサゾリルメチル基、1-メチル-2-オキソ-6-ベンゾオキサゾリルメチル基、1-エチル-2-オキソ-6-ベンゾオキサゾリルメチル基、2-オキソ-1-(n-プロピル)-6-ベンゾオキサゾリルメチル基、2-オキソ

ー1-イソプロピル-6-ベンゾオキサゾリルメチル基、1-(n-ブチル)-2-オキソ-6-ベンゾオキサゾリルメチル基、1-(sec-ブチル)-2-オキソ-6-ベンゾオキサゾリルメチル基、1-(tert-ブチル)-2-オキソ-6-ベンゾオキサゾリルメチル基、1-(n-ペンチル)-2-オキソ-6-ベンゾオキサゾリルメチル基、1-(n-ヘキシル)-2-オキソ-6-ベンゾオキサゾリルメチル基等を挙げることができる。

#### 【0161】

2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-6-キノリルメチル基(キノリン環の1位にC1~6アルキル基が置換していてもよい)とは、例えば、2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-6-キノリルメチル基、1-メチル-2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-6-キノリルメチル基、1-エチル-2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-6-キノリルメチル基、2-オキソ-1-(n-プロピル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-6-キノリルメチル基、2-オキソ-1-イソプロピル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-6-キノリルメチル基、1-(n-ブチル)-2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-6-キノリルメチル基、1-(sec-ブチル)-2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-6-キノリルメチル基、1-(tert-ブチル)-2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-6-キノリルメチル基、1-(n-ペンチル)-2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-6-キノリルメチル基、1-(n-ヘキシル)-2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-6-キノリルメチル基等を挙げることができる。

#### 【0162】

5-チアゾリルメチル基(チアゾール環上には、ハロゲン置換もしくは未置換のフェニル基及びC1~6アルキル基からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換していてもよい)とは、例えば、5-チアゾリルメチル基、2-メチル-5-チアゾリルメチル基、2, 5-ジメチル-5-チアゾリルメチル基、2-メチル-5-フェニル-5-チアゾリルメチル基、2-フェニル-5-チアゾリルメチル基、2-フェニル-4-メチル-5-チアゾリルメチル基、2-メチル-4-(2-フルオロフェニル)-5-チアゾリルメチル基、2-(2-フルオ

ロフェニル) - 5 - チアゾリルメチル基、2 - (2 - フルオロフェニル) - 4 - メチル - 5 - チアゾリルメチル基、2 - メチル - 4 - (3 - フルオロフェニル) - 5 - チアゾリルメチル基、2 - (3 - フルオロフェニル) - 5 - チアゾリルメチル基、2 - (3 - フルオロフェニル) - 4 - メチル - 5 - チアゾリルメチル基、2 - メチル - 4 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - チアゾリルメチル基、2 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - チアゾリルメチル基、2 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - メチル - 5 - チアゾリルメチル基、2 - メチル - 4 - (2 - クロロフェニル) - 5 - チアゾリルメチル基、2 - (2 - クロロフェニル) - 5 - チアゾリルメチル基、2 - (2 - クロロフェニル) - 4 - メチル - 5 - チアゾリルメチル基、2 - メチル - 4 - (3 - クロロフェニル) - 5 - チアゾリルメチル基、2 - (3 - クロロフェニル) - 5 - チアゾリルメチル基、2 - (3 - クロロフェニル) - 4 - メチル - 5 - チアゾリルメチル基、2 - メチル - 5 - (4 - クロロフェニル) - 5 - チアゾリルメチル基、2 - (4 - クロロフェニル) - 5 - チアゾリルメチル基、2 - (4 - クロロフェニル) - 4 - メチル - 5 - チアゾリルメチル基等を挙げることができる。

### 【0163】

5 - (1H) - テトラゾリルC1~6アルキル基(テトラゾール環の1位にハロゲン置換もしくは未置換のフェニル基及びC1~6アルキル基からなる群より選ばれた基が置換していてもよい)とは、例えば、5 - (1H) - テトラゾリルメチル基、2 - (5 - (1H) - テトラゾリル)エチル基、3 - (5 - (1H) - テトラゾリル)プロピル基、4 - (5 - (1H) - テトラゾリル)ブチル基、5 - (5 - (1H) - テトラゾリル)ペンチル基、6 - (5 - (1H) - テトラゾリル)ヘキシル基、1 - メチル - 5 - (1H) - テトラゾリルメチル基、1 - エチル - 5 - (1H) - テトラゾリルメチル基、1 - n - プロピル - 5 - (1H) - テトラゾリルメチル基、1 - n - ブチル - 5 - (1H) - テトラゾリルメチル基、1 - n - ペンチル - 5 - (1H) - テトラゾリルメチル基、1 - n - ヘキシル - 5 - (1H) - テトラゾリルメチル基、1 - フェニル - 5 - (1H) - テトラゾリルメチル基、1 - (2 - フルオロフェニル) - 5 - (1H) - テトラゾリルメチル基、1 - (3 - フルオロフェニル) - 5 - (1H) - テトラゾリルメ



チル基、1-(4-フルオロフェニル)-5-(1H)-テトラゾリルメチル基、1-(2-クロロフェニル)-5-(1H)-テトラゾリルメチル基、1-(3-クロロフェニル)-5-(1H)-テトラゾリルメチル基、1-(4-クロロフェニル)-5-(1H)-テトラゾリルメチル基、1-(2-ブロモフェニル)-5-(1H)-テトラゾリルメチル基、1-(3-ブロモフェニル)-5-(1H)-テトラゾリルメチル基、1-(4-ブロモフェニル)-5-(1H)-テトラゾリルメチル基、2-(1-メチル-5-(1H)-テトラゾリル)エチル基、2-(1-エチル-5-(1H)-テトラゾリル)エチル基、2-(1-n-プロピル-5-(1H)-テトラゾリル)エチル基、2-(1-n-ブチル-5-(1H)-テトラゾリル)エチル基、2-(1-n-ペンチル-5-(1H)-テトラゾリル)エチル基、2-(1-n-ヘキシル-5-(1H)-テトラゾリル)エチル基、2-(1-フェニル-5-(1H)-テトラゾリル)エチル基、2-(1-(2-フルオロフェニル)-5-(1H)-テトラゾリル)エチル基、2-(1-(3-フルオロフェニル)-5-(1H)-テトラゾリル)エチル基、2-(1-(4-フルオロフェニル)-5-(1H)-テトラゾリル)エチル基、2-(1-(2-クロロフェニル)-5-(1H)-テトラゾリル)エチル基、2-(1-(3-クロロフェニル)-5-(1H)-テトラゾリル)エチル基、2-(1-(4-クロロフェニル)-5-(1H)-テトラゾリル)エチル基、2-(1-(2-ブロモフェニル)-5-(1H)-テトラゾリル)エチル基、2-(1-(3-ブロモフェニル)-5-(1H)-テトラゾリル)エチル基、2-(1-(4-ブロモフェニル)-5-(1H)-テトラゾリル)エチル基等を挙げることができる。

#### 【0164】

フェニルC2~6アルケニル基(フェニル環上には、ハロゲン、ハロゲン置換もしくは未置換のC1~6アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換のC1~6アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換していてもよい)とは、無置換のフェニル基及びハロゲン、ハロゲン置換もしくは未置換のC1~6アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換のC1~6アルコキシ基から選ばれた基の少なくとも1種が置換したフェニル基と炭素数2から6で少なくと

も二重結合を1個有するアルケニル基から構成される基である。これらの基はトランス体とシス体があり、本発明ではこれら両者が包含される。このようなフェニルC<sub>2</sub>~6アルケニル基としては、例えば、無置換の3-フェニル-2-プロペニル基（慣用名：シンナミル基）、4-フェニル-2-ブテニル基、4-フェニル-3-ブテニル基、3-(2-フルオロフェニル)-2-プロペニル基、3-(3-フルオロフェニル)-2-プロペニル基、3-(4-フルオロフェニル)-2-プロペニル基、3-(2,3-ジフルオロフェニル)-2-プロペニル基、3-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-プロペニル基、3-(3,4-ジフルオロフェニル)-2-プロペニル基、3-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-プロペニル基、3-(2-クロロフェニル)-2-プロペニル基、3-(3-クロロフェニル)-2-プロペニル基、3-(4-クロロフェニル)-2-プロペニル基、3-(2,3-ジクロロフェニル)-2-プロペニル基、3-(2,4-ジクロロフェニル)-2-プロペニル基、3-(3,4-ジクロロフェニル)-2-プロペニル基、3-(3,5-ジクロロフェニル)-2-プロペニル基、3-(2-ブロモフェニル)-2-プロペニル基、3-(3-ブロモフェニル)-2-プロペニル基、3-(4-ブロモフェニル)-2-プロペニル基、3-(2-メチルフェニル)-2-プロペニル基、3-(3-メチルフェニル)-2-プロペニル基、3-(4-メチルフェニル)-2-プロペニル基、3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-2-プロペニル基、3-(3-トリフルオロメチルフェニル)-2-プロペニル基、3-(4-トリフルオロメチルフェニル)-2-プロペニル基、3-(2-トリフルオロメトキシフェニル)-2-プロペニル基、3-(3-トリフルオロメトキシフェニル)-2-プロペニル基、3-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-2-プロペニル基、3-(2-メトキシフェニル)-2-プロペニル基、3-(3-メトキシフェニル)-2-プロペニル基、3-(4-メトキシフェニル)-2-プロペニル基、3-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-プロペニル基、3-(3,5-ジメトキシフェニル)-2-プロペニル基、4-(4-クロロフェニル)-2-ブテニル基、4-(4-クロロフェニル)-3-ブテニル基、5-(4-クロロフェニル)-2-ペンテニル基、5-(4-クロロフェニル)-4-ペンテニル基、5-(4-

クロロフェニル) - 3-ペンテニル基、6-(4-クロロフェニル) - 5-ヘキセニル基、6-(4-クロロフェニル) - 4-ヘキセニル基、6-(4-クロロフェニル) - 3-ヘキセニル基、6-(4-クロロフェニル) - 3-ヘキセニル基等を挙げることができる。

### 【0165】

4位にフェニル基(該フェニル基上には、ハロゲン及びハロゲン置換もしくは未置換のC1~6アルキル基からなる群より選ばれた基が置換していてもよい)が置換していてもよいピペリジン環又は1,2,3,6-テトラヒドロピリジン環とは、例えば、ピペリジン、4-フェニルピペリジン、4-(2-フルオロフェニル)ピペリジン、4-(3-フルオロフェニル)ピペリジン、4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン、4-(3,4-ジフルオロフェニル)ピペリジン、4-(2-クロロフェニル)ピペリジン、4-(3-クロロフェニル)ピペリジン、4-(4-クロロフェニル)ピペリジン、4-(3,4-ジクロロフェニル)ピペリジン、4-(2-メチルフェニル)ピペリジン、4-(3-メチルフェニル)ピペリジン、4-(4-メチルフェニル)ピペリジン、4-(2-トリフルオロメチルフェニル)ピペリジン、4-(3-トリフルオロメチルフェニル)ピペリジン、4-(4-トリフルオロメチルフェニル)ピペリジン、1,2,3,6-テトラヒドロピリジン、4-フェニル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン、4-(2-フルオロフェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン、4-(3-フルオロフェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン、4-(4-フルオロフェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン、4-(3,4-ジフルオロフェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン、4-(2-クロロフェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン、4-(3-クロロフェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン、4-(4-クロロフェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン、4-(3,4-ジクロロフェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン、4-(2-メチルフェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン、4-(3-メチルフェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン、4-(4-メチルフェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン、4-(2-トリフルオロメチルフェニル)

)-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン、4-(3-トリフルオロメチルフェニル)-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン、4-(4-トリフルオロメチルフェニル)-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン等を挙げることができる。

### 【0166】

フェニル基（フェニル環上には、ハロゲン、ハロゲン置換もしくは未置換のC1～6アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換のC1～6アルコキシ基、メチレンジオキシ基、メタンスルホニル基、ハロゲン置換もしくは未置換のC1～6アルキルチオ基、ニトロ基及びアセチルアミノ基からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が1～5個置換していてもよい）とは、例えば、フェニル基、2-フルオロフェニル基、3-フルオロフェニル基、4-フルオロフェニル基、2-クロロフェニル基、3-クロロフェニル基、4-クロロフェニル基、2-ブロモフェニル基、3-ブロモフェニル基、4-ブロモフェニル基、2-ヨードフェニル基、3-ヨードフェニル基、4-ヨードフェニル基、2, 3-ジフルオロフェニル基、3, 4-ジフルオロフェニル基、3, 5-ジフルオロフェニル基、2, 4-ジフルオロフェニル基、2, 6-ジフルオロフェニル基、2, 3-ジクロロフェニル基、3, 4-ジクロロフェニル基、3, 5-ジクロロフェニル基、2, 4-ジクロロフェニル基、2, 6-ジクロロフェニル基、3, 4, 5-トリフルオロフェニル基、3, 4, 5-トリクロロフェニル基、2, 4, 6-トリフルオロフェニル基、2, 3, 4, 5, 6-ペンタフルオロフェニル基、2, 4, 6-トリクロロフェニル基、2-メチルフェニル基、3-メチルフェニル基、4-メチルフェニル基、2-メチル-3-クロロフェニル基、3-メチル-4-クロロフェニル基、2-クロロ-4-メチルフェニル基、2-メチル-3-フルオロフェニル基、2-トリフルオロメチルフェニル基、3-トリフルオロメチルフェニル基、4-トリフルオロメチルフェニル基、2-ペンタフルオロエチルフェニル基、3-ペンタフルオロエチルフェニル基、4-ペンタフルオロエチルフェニル基、2-イソプロピルフェニル基、3-イソプロピルフェニル基、4-イソプロピルフェニル基、2-tert-ブチルフェニル基、3-tert-ブチルフェニル基、4-tert-ブチルフェニル基、2-sec-ブチルフェニル基、

3-sec-ブチルフェニル基、4-sec-ブチルフェニル基、2-n-ヘプタフルオロプロピルフェニル基、3-n-ヘプタフルオロプロピルフェニル基、4-n-ヘプタフルオロプロピルフェニル基、4-ペンチルフェニル基、4-ヘキシルフェニル基、2-メトキシフェニル基、3-メトキシフェニル基、4-メトキシフェニル基、2-メトキシ-3-クロロフェニル基、2-フルオロ-3-メトキシフェニル基、2-フルオロ-4-メトキシフェニル基、2, 6-ジメトキシフェニル基、2, 3, 4-トリフルオロフェニル基、2-トリフルオロメトキシフェニル基、3-トリフルオロメトキシフェニル基、4-トリフルオロメトキシフェニル基、2-ペンタフルオロエトキシフェニル基、3-ペンタフルオロエトキシフェニル基、4-ペンタフルオロエトキシフェニル基、2-イソプロポキシフェニル基、3-イソプロポキシフェニル基、4-イソプロポキシフェニル基、2-tert-ブトキシフェニル基、3-tert-ブトキシフェニル基、4-tert-ブトキシフェニル基、2-sec-ブトキシフェニル基、3-sec-ブトキシフェニル基、4-sec-ブトキシフェニル基、2-n-ヘプタフルオロプロポキシフェニル基、3-n-ヘプタフルオロプロポキシフェニル基、4-n-ヘプタフルオロプロポキシフェニル基、4-n-ペントキシフェニル基、4-n-ヘキシロキシフェニル基、2, 3-メチレンジオキシフェニル基、3, 4-メチレンジオキシフェニル基、3-ニトロフェニル基、4-ニトロフェニル基、3-メチルチオフェニル基、4-メチルチオフェニル基、3-トリフルオロメチルチオフェニル基、4-トリフルオロメチルチオフェニル基、3-メタンスルホニルフェニル基、4-メタンスルホニルフェニル基、3-アセチルアミノフェニル基、4-アセチルアミノフェニル基等を挙げることができる。

#### 【0167】

2-ベンゾフラニル基（ベンゼン環上には、ハロゲン、ハロゲン置換もしくは未置換のC1～6アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換のC1～6アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換していてもよい）とは、例えば、無置換の2-ベンゾフラニル基、4-フルオロ-2-ベンゾフラニル基、5-フルオロ-2-ベンゾフラニル基、6-フルオロ-2-ベンゾフラニル基、7-フルオロ-2-ベンゾフラニル基、4-クロロ-2-ベンゾフラニル基

、5-クロロ-2-ベンゾフラニル基、6-クロロ-2-ベンゾフラニル基、7-クロロ-2-ベンゾフラニル基、4-ブロモ-2-ベンゾフラニル基、5-ブロモ-2-ベンゾフラニル基、6-ブロモ-2-ベンゾフラニル基、7-ブロモ-2-ベンゾフラニル基、4-メチル-2-ベンゾフラニル基、5-メチル-2-ベンゾフラニル基、6-メチル-2-ベンゾフラニル基、7-メチル-2-ベンゾフラニル基、4-トリフルオロメチル-2-ベンゾフラニル基、5-トリフルオロメチル-2-ベンゾフラニル基、6-トリフルオロメチル-2-ベンゾフラニル基、7-トリフルオロメチル-2-ベンゾフラニル基、4-エチル-2-ベンゾフラニル基、5-エチル-2-ベンゾフラニル基、6-エチル-2-ベンゾフラニル基、7-エチル-2-ベンゾフラニル基、4-ペンタフルオロエチル-2-ベンゾフラニル基、5-ペンタフルオロエチル-2-ベンゾフラニル基、6-ペンタフルオロエチル-2-ベンゾフラニル基、7-ペンタフルオロエチル-2-ベンゾフラニル基、4-メトキシ-2-ベンゾフラニル基、5-メトキシ-2-ベンゾフラニル基、6-メトキシ-2-ベンゾフラニル基、7-メトキシ-2-ベンゾフラニル基、4-トリフルオロメトキシ-2-ベンゾフラニル基、5-トリフルオロメトキシ-2-ベンゾフラニル基、6-トリフルオロメトキシ-2-ベンゾフラニル基、7-トリフルオロメトキシ-2-ベンゾフラニル基、4-イソプロピル-2-ベンゾフラニル基、5-イソプロピル-2-ベンゾフラニル基、6-イソプロピル-2-ベンゾフラニル基、7-イソプロピル-2-ベンゾフラニル基、4-n-ヘキシル-2-ベンゾフラニル基、5-n-ヘキシル-2-ベンゾフラニル基、6-n-ヘキシル-2-ベンゾフラニル基、7-n-ヘキシル-2-ベンゾフラニル基、4-エトキシ-2-ベンゾフラニル基、5-エトキシ-2-ベンゾフラニル基、6-エトキシ-2-ベンゾフラニル基、7-エトキシ-2-ベンゾフラニル基、4-フルオロ-5-トリフルオロメチル-2-ベンゾフラニル基、6-フルオロ-5-トリフルオロメチル-2-ベンゾフラニル基、7-フルオロ-5-トリフルオロメチル-2-ベンゾフラニル基、4-クロロ-5-トリフルオロメチル-2-ベンゾフラニル基、6-クロロ-5-トリフルオロメチル-2-ベンゾフラニル基、7-クロロ-5-トリフルオロメチル-2-ベンゾフラニル基、4-クロロ-5-トリフルオロメトキシ-2-ベン

ゾフラニル基、6-クロロ-5-トリフルオロメトキシ-2-ベンゾフラニル基、7-クロロ-5-トリフルオロメトキシ-2-ベンゾフラニル基等を挙げることができる。

#### 【0168】

4-クロロフェニル基が置換していてもよい2-フリル基とは、例えば、2-フリル基、5-(4-クロロフェニル)-2-フリル基、4-(4-クロロフェニル)-2-フリル基、3-(4-クロロフェニル)-2-フリル基等を挙げることができる。

#### 【0169】

フェニル基（フェニル環上には、ハロゲン；ハロゲン置換もしくは未置換のC1～6アルキル基；C5～8シクロアルキル基；ヒドロキシ基；ハロゲン置換もしくは未置換のC1～8のアルコキシ基；C5～8シクロアルコキシ基；メチレンジオキシ基；エチレンジオキシ基；シアノ基；ニトロ基；シンナミル基；C1～6アルカノイルオキシ基；C1～6アルカノイルアミノ基；メタンスルホニルアミノ基；フェニルC1～6アルコキシ基；フェノキシ基；ジ（C1～6アルキル）アミノ基；ジフェニルアミノ基；ジ（C1～6アルキル）アミノアルコキシ基；メトキシカルボニル基；C1～6アルコキシカルボニルC1～6アルコキシ基；C1～6アルキルチオ基；ピリル基；1-イミダゾリル基；ピペリジノ基；モルホリノ基；ピロリジニル基；2-チエニル基；2-ベンゾフラニル基；1位がC1～6アルキル基、フェニルC1～6アルキル基、ベンゾイル基及びC1～6アルキル基置換ベンゾイル基からなる群より選ばれた基で置換していてもよい4-ピペラジニル基；ベンゼン環上にC1～6アルコキシ基が置換していてもよい2-オキソ-3-キノリル基；4-(カルボスチリル-1-イル)ピペリジニル-1-カルボニル基及びトリアゾール基からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換していてもよい）とは、例えば、フェニル基、2-フルオロフェニル基、3-フルオロフェニル基、4-フルオロフェニル基、2-クロロフェニル基、3-クロロフェニル基、4-クロロフェニル基、2-ブロモフェニル基、3-ブロモフェニル基、4-ブロモフェニル基、2-ヨードフェニル基、3-ヨードフェニル基、4-ヨードフェニル基、2, 3-ジフルオロフェニル基、3, 4

ージフルオロフェニル基、3, 5-ジフルオロフェニル基、2, 4-ジフルオロフェニル基、2, 6-ジフルオロフェニル基、2, 3-ジクロロフェニル基、3, 4-ジクロロフェニル基、3, 5-ジクロロフェニル基、2, 4-ジクロロフェニル基、2, 6-ジクロロフェニル基、3, 4, 5-トリフルオロフェニル基、3, 4, 5-トリクロロフェニル基、2, 4, 6-トリフルオロフェニル基、2, 3, 4, 5, 6-ペンタフルオロフェニル基、2, 4, 6-トリクロロフェニル基、2-メチルフェニル基、3-メチルフェニル基、4-メチルフェニル基、2-メチル-3-クロロフェニル基、3-メチル-4-クロロフェニル基、2-クロロ-4-メチルフェニル基、2-メチル-3-フルオロフェニル基、2-トリフルオロメチルフェニル基、3-トリフルオロメチルフェニル基、4-トリフルオロメチルフェニル基、3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル基、3, 4-ビス(トリフルオロメチル)フェニル基、2, 4-ビス(トリフルオロメチル)フェニル基、2-ペンタフルオロエチルフェニル基、3-ペンタフルオロエチルフェニル基、4-ペンタフルオロエチルフェニル基、2-イソプロピルフェニル基、3-イソプロピルフェニル基、4-イソプロピルフェニル基、2-tert-ブチルフェニル基、3-tert-ブチルフェニル基、4-tert-ブチルフェニル基、2-sec-ブチルフェニル基、3-sec-ブチルフェニル基、4-sec-ブチルフェニル基、2-n-ヘプタフルオロプロピルフェニル基、3-n-ヘプタフルオロプロピルフェニル基、4-n-ヘプタフルオロプロピルフェニル基、4-n-ペンチルフェニル基、4-n-ヘキシルフェニル基、2-メトキシフェニル基、3-メトキシフェニル基、4-メトキシフェニル基、2-メトキシ-3-クロロフェニル基、2-フルオロ-3-メトキシフェニル基、2-フルオロ-4-メトキシフェニル基、4-シクロペンチルフェニル基、4-シクロヘキシルフェニル基、4-シクロヘプチルフェニル基、4-シクロオクチルフェニル基、2, 6-ジメトキシフェニル基、2, 3, 4-トリフルオロフェニル基、2-トリフルオロメトキシフェニル基、3-トリフルオロメトキシフェニル基、4-トリフルオロメトキシフェニル基、2, 3-ジ(トリフルオロメトキシ)フェニル基、3, 5-ビス(トリフルオロメトキシ)フェニル基、2, 4-ビス(トリフルオロメトキシ)フェニル基、2-ペンタフルオロエトキ



シフェニル基、3-ペンタフルオロエトキシフェニル基、4-ペンタフルオロエトキシフェニル基、2-イソプロポキシフェニル基、3-イソプロポキシフェニル基、4-イソプロポキシフェニル基、2-tert-ブトキシフェニル基、3-tert-ブトキシフェニル基、4-tert-ブトキシフェニル基、2-sec-ブトキシフェニル基、3-sec-ブトキシフェニル基、4-sec-ブトキシフェニル基、2-n-ヘプタフルオロプロポキシフェニル基、3-n-ヘプタフルオロプロポキシフェニル基、4-n-ヘプタフルオロプロポキシフェニル基、4-シクロペントキシフェニル基、4-シクロヘキシルオキシフェニル基、4-シクロヘプチルオキシフェニル基、4-シクロオクチルオキシフェニル基、4-n-ペントキシフェニル基、4-n-ヘキシルオキシフェニル基、2-ヒドロキシフェニル基、3-ヒドロキシフェニル基、4-ヒドロキシフェニル基、2-メトキシ-3-クロロフェニル基、2-フルオロ-3-ヒドロキシフェニル基、2-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル基、2, 3-メチレンジオキシフェニル基、3, 4-メチレンジオキシフェニル基、2, 3-エチレンジオキシフェニル基、3, 4-エチレンジオキシフェニル基、2-シアノフェニル基、3-シアノフェニル基、4-シアノフェニル基、2-ニトロフェニル基、3-ニトロフェニル基、4-ニトロフェニル基、2-シンナミルフェニル基、3-シンナミルフェニル基、4-シンナミルフェニル基、2-アセチルオキシフェニル基、3-アセチルオキシフェニル基、4-アセチルオキシフェニル基、2-プロピオニルオキシフェニル基、3-プロピオニルオキシフェニル基、4-プロピオニルオキシフェニル基、2-n-ブチリルオキシフェニル基、3-n-ブチリルオキシフェニル基、4-n-ブチリルオキシフェニル基、4-n-ペンタノイルオキシフェニル基、4-n-ヘキサノイルオキシフェニル基、2-アセチルアミノフェニル基、3-アセチルアミノフェニル基、4-アセチルアミノフェニル基、2-プロピオニルアミノフェニル基、3-プロピオニルアミノフェニル基、4-プロピオニルアミノフェニル基、2-ブチリルアミノフェニル基、3-ブチリルアミノフェニル基、4-ブチリルアミノフェニル基、4-ペンタノイルアミノフェニル基、4-ヘキサノイルアミノフェニル基、2-メタンスルホニルアミノフェニル基、3-メタンスルホニルアミノフェニル基、4-メタンスルホニルアミノフェニル基

ニル基、2-ベンジルオキシフェニル基、3-ベンジルオキシフェニル基、4-ベンジルオキシフェニル基、2-(2-フェニルエトキシ)フェニル基、3-(2-フェニルエトキシ)フェニル基、4-(2-フェニルエトキシ)フェニル基、2-(3-フェニルプロポキシ)フェニル基、3-(3-フェニルプロポキシ)フェニル基、4-(3-フェニルプロポキシ)フェニル基、2-(4-フェニルブトキシ)フェニル基、3-(4-フェニルブトキシ)フェニル基、4-(4-フェニルブトキシ)フェニル基、2-(5-フェニルペントキシ)フェニル基、3-(5-フェニルペントキシ)フェニル基、4-(5-フェニルペントキシ)フェニル基、2-(6-フェニルヘキシルオキシ)フェニル基、3-(6-フェニルヘキシルオキシ)フェニル基、4-(6-フェニルヘキシルオキシ)フェニル基、2-フェノキシフェニル基、3-フェノキシフェニル基、4-フェノキシフェニル基、2-ジメチルアミノフェニル基、3-ジメチルアミノフェニル基、4-ジメチルアミノフェニル基、2-ジエチルアミノフェニル基、3-ジエチルアミノフェニル基、4-ジエチルアミノフェニル基、2-ジー(n-プロピル)アミノフェニル基、3-ジー(n-プロピル)アミノフェニル基、4-ジー(n-プロピル)アミノフェニル基、2-ジフェニルアミノフェニル基、3-ジフェニルアミノフェニル基、4-ジフェニルアミノフェニル基、2-(2-ジメチルアミノエトキシ)フェニル基、3-(2-ジメチルアミノエトキシ)フェニル基、4-(2-ジメチルアミノエトキシ)フェニル基、2-(3-ジメチルアミノプロポキシ)フェニル基、3-(3-ジメチルアミノプロポキシ)フェニル基、4-(3-ジメチルアミノプロポキシ)フェニル基、4-(4-ジメチルアミノブトキシ)フェニル基、4-(5-ジメチルアミノペントキシ)フェニル基、4-(6-ジメチルアミノヘキシルオキシ)フェニル基、2-(2-ジエチルアミノエトキシ)フェニル基、3-(2-ジエチルアミノエトキシ)フェニル基、4-(2-ジエチルアミノエトキシ)フェニル基、2-(3-ジエチルアミノプロポキシ)フェニル基、3-(3-ジエチルアミノプロポキシ)フェニル基、4-(3-ジエチルアミノプロポキシ)フェニル基、4-(4-ジエチルアミノブトキシ)フェニル基、4-(5-ジエチルアミノペントキシ)フェニル基、4-(6-ジエチルアミノヘキシルオキシ)フェニル基、2-メトキシカルボニ

ルフェニル基、3-メトキシカルボニルフェニル基、4-メトキシカルボニルフェニル基、2-エトキシカルボニルフェニル基、3-エトキシカルボニルフェニル基、4-エトキシカルボニルフェニル基、4-プロポキシカルボニルフェニル基、4-ブトキシカルボニルフェニル基、4-ペントキシカルボニルフェニル基、4-ヘキシルオキシカルボニルフェニル基、2-メトキシカルボニルメトキシフェニル基、3-メトキシカルボニルメトキシフェニル基、4-メトキシカルボニルメトキシフェニル基、2-エトキシカルボニルメトキシフェニル基、3-エトキシカルボニルメトキシフェニル基、4-エトキシカルボニルメトキシフェニル基、4-プロポキシカルボニルメトキシフェニル基、4-ブトキシカルボニルメトキシフェニル基、4-ペントキシカルボニルメトキシフェニル基、4-ヘキシルオキシカルボニルメトキシフェニル基、4-(2-メトキシカルボニルエトキシ)フェニル基、4-(2-エトキシカルボニルエトキシ)フェニル基、4-(2-プロポキシカルボニルエトキシ)フェニル基、4-(2-ブトキシカルボニルエトキシ)フェニル基、4-(2-ペントキシカルボニルエトキシ)フェニル基、4-(2-ヘキシルオキシカルボニルエトキシ)フェニル基、4-(3-メトキシカルボニルプロポキシ)フェニル基、4-(3-エトキシカルボニルプロポキシ)フェニル基、4-(3-プロポキシカルボニルプロポキシ)フェニル基、4-(3-ブトキシカルボニルプロポキシ)フェニル基、4-(3-ペントキシカルボニルプロポキシ)フェニル基、4-(3-ヘキシルオキシカルボニルプロポキシ)フェニル基、4-(4-メトキシカルボニルブトキシ)フェニル基、4-(4-エトキシカルボニルブトキシ)フェニル基、4-(5-メトキシカルボニルペントキシ)フェニル基、4-(5-エトキシカルボニルペントキシ)フェニル基、4-(6-エトキシカルボニル)ヘキシルオキシフェニル基、2-メチルチオフェニル基、3-メチルチオフェニル基、4-メチルチオフェニル基、4-エチルチオフェニル基、4-n-プロピルチオフェニル基、4-イソプロピルチオフェニル基、4-n-ブチルチオフェニル基、4-tert-ブチルチオフェニル基、4-n-ペンチルチオフェニル基、4-n-ヘキシルチオフェニル基、3-トリフルオロメチルチオフェニル基、4-トリフルオロメチルチオフェニル基、2-(1-ピリル)フェニル基、3-(1-ピリル)フェニル基、

4-(1-ピリル)フェニル基、2-(1-イミダゾリル)フェニル基、3-(1-イミダゾリル)フェニル基、4-(1-イミダゾリル)フェニル基、2-ピペリジノフェニル基、3-ピペリジノフェニル基、4-ピペリジノフェニル基、4-モルホリノフェニル基、3-モルホリノフェニル基、4-モルホリノフェニル基、2-(1-ピロリジニル)フェニル基、3-(1-ピロリジニル)フェニル基、4-(1-ピロリジニル)フェニル基、2-(2-チエニル)フェニル基、3-(2-チエニル)フェニル基、4-(2-チエニル)フェニル基、2-(2-ベンゾフラニル)フェニル基、3-(2-ベンゾフラニル)フェニル基、4-(2-ベンゾフラニル)フェニル基、2-(1-ピペラジニル)フェニル基、3-(1-ピペラジニル)フェニル基、4-(1-ピペラジニル)フェニル基、2-(4-メチル-1-ピペラジニル)フェニル基、3-(4-メチル-1-ピペラジニル)フェニル基、4-(4-メチル-1-ピペラジニル)フェニル基、4-(4-エチル-1-ピペラジニル)フェニル基、4-(4-n-プロピル-1-ピペラジニル)フェニル基、4-(4-イソプロピル-1-ピペラジニル)フェニル基、4-(4-n-ブチル-1-ピペラジニル)フェニル基、4-(4-tert-ブチル-1-ピペラジニル)フェニル基、4-(4-n-ペンチル-1-ピペラジニル)フェニル基、4-(4-n-ヘキシル-1-ピペラジニル)フェニル基、4-(4-ベンジル-1-ピペラジニル)フェニル基、4-(4-(2-フェネチル)-1-ピペラジニル)フェニル基、4-(4-(3-フェニルプロピル)-1-ピペラジニル)フェニル基、4-(4-(4-フェニルブチル)-1-ピペラジニル)フェニル基、4-(4-(5-フェニルペンチル)-1-ピペラジニル)フェニル基、4-(4-(6-フェニルヘキシル)-1-ピペラジニル)フェニル基、4-(4-ベンゾイル-1-ピペラジニル)フェニル基、4-(4-(2-メチルベンゾイル)-1-ピペラジニル)フェニル基、4-(4-(3-メチルベンゾイル)-1-ピペラジニル)フェニル基、4-(4-(4-メチルベンゾイル)-1-ピペラジニル)フェニル基、4-(4-(4-エチルベンゾイル)-1-ピペラジニル)フェニル基、4-(4-(4-イソプロピルベンゾイル)-1-ピペラジニル)フェニル基、4-(4-(4-n-ブチルベンゾイル)-1-ピペラジニル)フェニル基、4-(4-(4-n-

ペンチルベンゾイル) - 1 - ピペラジニル) フェニル基、4 - (4 - (4 - n -  
 ヘキシルベンゾイル) - 1 - ピペラジニル) フェニル基、3 - (2 - オキソ - 3  
 - キノリル) フェニル基、4 - (2 - オキソ - 3 - キノリル) フェニル基、3 -  
 (5 - メトキシ - 2 - オキソ - 3 - キノリル) フェニル基、4 - (5 - メトキシ  
 - 2 - オキソ - 3 - キノリル) フェニル基、3 - (6 - メトキシ - 2 - オキソ -  
 3 - キノリル) フェニル基、4 - (6 - メトキシ - 2 - オキソ - 3 - キノリル)  
 フェニル基、3 - (7 - メトキシ - 2 - オキソ - 3 - キノリル) フェニル基、4  
 - (7 - メトキシ - 2 - オキソ - 3 - キノリル) フェニル基、3 - (8 - メトキ  
 シ - 2 - オキソ - 3 - キノリル) フェニル基、4 - (8 - メトキシ - 2 - オキシ  
 - 3 - キノリル) フェニル基、3 - (5 - エトキシ - 2 - オキソ - 3 - キノリル  
 ) フェニル基、4 - (5 - エトキシ - 2 - オキソ - 3 - キノリル) フェニル基、  
 3 - (6 - エトキシ - 2 - オキソ - 3 - キノリル) フェニル基、4 - (6 - エト  
 キシ - 2 - オキソ - 3 - キノリル) フェニル基、3 - (7 - エトキシ - 2 - オキ  
 ソ - 3 - キノリル) フェニル基、4 - (7 - エトキシ - 2 - オキソ - 3 - キノリ  
 ル) フェニル基、3 - (8 - エトキシ - 2 - オキソ - 3 - キノリル) フェニル基  
 、4 - (8 - エトキシ - 2 - オキソ - 3 - キノリル) フェニル基、4 - (4 - (カ  
 ルボスチリル - 1 - イル) ピペリジニル - 1 - カルボニル) フェニル基、4 -  
 (1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) フェニル基等を挙げることができる。

# 【0170】

ハロゲン、ハロゲン置換もしくは未置換の C 1 ~ 6 アルコキシ基又はジメチル  
 アミノ基が置換した 1 - 又は 2 - ナフチル基とは、例えば、2 - フルオロ - 1 -  
 ナフチル基、2 - クロロ - 1 - ナフチル基、2 - ブロモ - 1 - ナフチル基、3 -  
 フルオロ - 1 - ナフチル基、3 - クロロ - 1 - ナフチル基、3 - ブロモ - 1 - ナ  
 フチル基、4 - フルオロ - 1 - ナフチル基、4 - クロロ - 1 - ナフチル基、4 -  
 ブロモ - 1 - ナフチル基、5 - フルオロ - 1 - ナフチル基、5 - クロロ - 1 - ナ  
 フチル基、5 - ブロモ - 1 - ナフチル基、6 - フルオロ - 1 - ナフチル基、6 -  
 クロロ - 1 - ナフチル基、6 - ブロモ - 1 - ナフチル基、7 - フルオロ - 1 - ナ  
 フチル基、7 - クロロ - 1 - ナフチル基、7 - ブロモ - 1 - ナフチル基、1 - フ  
 ルオロ - 2 - ナフチル基、8 - フルオロ - 1 - ナフチル基、8 - クロロ - 1 - ナ

フチル基、8-ブromo-1-ナフチル基、1-フルオロ-2-ナフチル基、1-クロロ-2-ナフチル基、1-ブromo-2-ナフチル基、3-フルオロ-2-ナフチル基、3-クロロ-2-ナフチル基、3-ブromo-2-ナフチル基、4-フルオロ-2-ナフチル基、4-クロロ-2-ナフチル基、4-ブromo-2-ナフチル基、4-ジメチルアミノ-1-ナフチル基、2-メトキシ-1-ナフチル基、3-メトキシ-1-ナフチル基、4-メトキシ-1-ナフチル基、5-メトキシ-1-ナフチル基、6-メトキシ-1-ナフチル基、7-メトキシ-1-ナフチル基、8-メトキシ-1-ナフチル基、2-トリフルオロメトキシ-1-ナフチル基、3-トリフルオロメトキシ-1-ナフチル基、4-トリフルオロメトキシ-1-ナフチル基、5-トリフルオロメトキシ-1-ナフチル基、6-トリフルオロメトキシ-1-ナフチル基、7-トリフルオロメトキシ-1-ナフチル基、8-トリフルオロメトキシ-1-ナフチル基、2-ジメチルアミノ-1-ナフチル基、3-ジメチルアミノ-1-ナフチル基、4-ジメチルアミノ-1-ナフチル基、5-ジメチルアミノ-1-ナフチル基、6-ジメチルアミノ-1-ナフチル基、7-ジメチルアミノ-1-ナフチル基、8-ジメチルアミノ-1-ナフチル基、1-メトキシ-2-ナフチル基、3-メトキシ-2-ナフチル基、4-メトキシ-2-ナフチル基、5-メトキシ-2-ナフチル基、6-メトキシ-2-ナフチル基、7-メトキシ-2-ナフチル基、8-メトキシ-2-ナフチル基、1-トリフルオロメトキシ-2-ナフチル基、3-トリフルオロメトキシ-2-ナフチル基、4-トリフルオロメトキシ-2-ナフチル基、5-トリフルオロメトキシ-2-ナフチル基、6-トリフルオロメトキシ-2-ナフチル基、7-トリフルオロメトキシ-2-ナフチル基、8-トリフルオロメトキシ-2-ナフチル基、1-ジメチルアミノ-2-ナフチル基、3-ジメチルアミノ-2-ナフチル基、4-ジメチルアミノ-2-ナフチル基、5-ジメチルアミノ-2-ナフチル基、6-ジメチルアミノ-2-ナフチル基、7-ジメチルアミノ-2-ナフチル基、8-ジメチルアミノ-2-ナフチル基等を挙げることができる。

**【0171】**

ハロゲン置換もしくは未置換のC1~9アルキル基とは、上記で定義したハロゲン置換もしくは未置換のC1~6アルキル基及び無置換の炭素原子が7ないし

9 から構成される直鎖状又は分岐鎖状の無置換のアルキル基を包含し、上記で定義したハロゲン置換もしくは未置換の C 1 ～ 6 アルキル基以外に、例えば、1, 3, 5-トリメチルヘキシル基、n-ヘプチル基、6-メチルヘプチル基、1, 3-ジメチルヘプチル基、n-オクチル基、1-メチルオクチル基、2-メチルオクチル基、3-メチルオクチル基、4-メチルオクチル基、n-ノニル基、2-ノニル基、3-ノニル基等を挙げることができる。

### 【0172】

3-又は4-ビフェニリル基（フェニル環上には、ハロゲン、ハロゲン置換もしくは未置換の C 1 ～ 9 アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換の C 1 ～ 6 アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも 1 種が置換していてもよい）とは、例えば、3-ビフェニリル基、4-ビフェニリル基、2'-フルオロ-3-ビフェニリル基、3'-フルオロ-3-ビフェニリル基、4'-フルオロ-3-ビフェニリル基、3', 4'-ジフルオロ-3-ビフェニリル基、2', 4'-ジフルオロ-3-ビフェニリル基、3', 5'-ジフルオロ-3-ビフェニリル基、2'-クロロ-3-ビフェニリル基、3'-クロロ-3-ビフェニリル基、4'-クロロ-3-ビフェニリル基、3', 4'-ジクロロ-3-ビフェニリル基、2', 4'-ジクロロ-3-ビフェニリル基、3', 5'-ジクロロ-3-ビフェニリル基、2'-メチル-3-ビフェニリル基、3'-メチル-3-ビフェニリル基、4'-メチル-3-ビフェニリル基、3', 4'-ジメチル-3-ビフェニリル基、2', 4'-ジメチル-3-ビフェニリル基、3', 5'-ジメチル-3-ビフェニリル基、2'-トリフルオロメチル-3-ビフェニリル基、3'-トリフルオロメチル-3-ビフェニリル基、4'-トリフルオロメチル-3-ビフェニリル基、3', 4'-ビストリフルオロメチル-3-ビフェニリル基、2', 4'-ビストリフルオロメチル-3-ビフェニリル基、3', 5'-ビストリフルオロメチル-3-ビフェニリル基、2'-メトキシ-3-ビフェニリル基、3'-メトキシ-3-ビフェニリル基、4'-メトキシ-3-ビフェニリル基、3', 4'-ジメトキシ-3-ビフェニリル基、2', 4'-ジメトキシ-3-ビフェニリル基、3', 5'-ジメトキシ-3-ビフェニリル基、2'-トリフルオロメトキシ-3-ビフェニリル基、3'-トリフルオロメト

キシ-3-ビフェニリル基、4'-トリフルオロメトキシ-3-ビフェニリル基、3', 4'-ビストリフルオロメトキシ-3-ビフェニリル基、2', 4'-ビストリフルオロメトキシ-3-ビフェニリル基、3', 5'-ビストリフルオロメトキシ-3-ビフェニリル基、2'-フルオロ-4-ビフェニリル基、3'-フルオロ-4-ビフェニリル基、4'-フルオロ-4-ビフェニリル基、3', 4'-ジフルオロ-4-ビフェニリル基、2', 4'-ジフルオロ-4-ビフェニリル基、3', 5'-ジフルオロ-4-ビフェニリル基、2'-クロロ-4-ビフェニリル基、3'-クロロ-4-ビフェニリル基、4'-クロロ-4-ビフェニリル基、3', 4'-ジクロロ-4-ビフェニリル基、2', 4'-ジクロロ-4-ビフェニリル基、3', 5'-ジクロロ-4-ビフェニリル基、2'-メチル-4-ビフェニリル基、3'-メチル-4-ビフェニリル基、4'-メチル-4-ビフェニリル基、4'-エチル-4-ビフェニリル基、4'-n-プロピル-4-ビフェニリル基、4'-n-ブチル-4-ビフェニリル基、4'-n-ペンチル-4-ビフェニリル基、4'-n-ヘキシル-4-ビフェニリル基、4'-n-ヘプチル-4-ビフェニリル基、4'-n-オクチル-4-ビフェニリル基、4'-n-ノニル-4-ビフェニリル基、3', 4'-ジメチル-4-ビフェニリル基、2', 4'-ジメチル-4-ビフェニリル基、3', 5'-ジメチル-4-ビフェニリル基、2'-トリフルオロメチル-4-ビフェニリル基、3'-トリフルオロメチル-4-ビフェニリル基、4'-トリフルオロメチル-4-ビフェニリル基、3', 4'-ビストリフルオロメチル-4-ビフェニリル基、2', 4'-ビストリフルオロメチル-4-ビフェニリル基、3', 5'-ビストリフルオロメチル-4-ビフェニリル基、2'-メトキシ-4-ビフェニリル基、3'-メトキシ-4-ビフェニリル基、4'-メトキシ-4-ビフェニリル基、3', 4'-ジメトキシ-4-ビフェニリル基、2', 4'-ジメトキシ-4-ビフェニリル基、3', 5'-ジメトキシ-4-ビフェニリル基、2'-トリフルオロメトキシ-4-ビフェニリル基、3'-トリフルオロメトキシ-4-ビフェニリル基、4'-トリフルオロメトキシ-4-ビフェニリル基、3', 4'-ビストリフルオロメトキシ-4-ビフェニリル基、2', 4'-ビストリフルオロメトキシ-4-ビフェニリル基、3', 5'-ビストリフルオロ



メトキシ-4-ビフェニル基等を挙げることができる。

【0173】

2-又は3-ベンゾチオフェニル基（ベンゼン環上には、ハロゲン、ハロゲン置換もしくは未置換のC1～6アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換のC1～6アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換していてもよく、チオフェン環の3位又は2位がC1～6アルキル基で置換していてもよい）とは、例えば、2-ベンゾチオフェニル基、3-ベンゾチオフェニル基、3-メチル-2-ベンゾチオフェニル基、2-メチル-3-ベンゾチオフェニル基、4-フルオロ-2-ベンゾチオフェニル基、5-フルオロ-2-ベンゾチオフェニル基、6-フルオロ-2-ベンゾチオフェニル基、7-フルオロ-2-ベンゾチオフェニル基、4-クロロ-2-ベンゾチオフェニル基、5-クロロ-2-ベンゾチオフェニル基、6-クロロ-2-ベンゾチオフェニル基、7-クロロ-2-ベンゾチオフェニル基、4-ブロモ-2-ベンゾチオフェニル基、5-ブロモ-2-ベンゾチオフェニル基、6-ブロモ-2-ベンゾチオフェニル基、7-ブロモ-2-ベンゾチオフェニル基、5-メチル-2-ベンゾチオフェニル基、6-メチル-2-ベンゾチオフェニル基、7-メチル-2-ベンゾチオフェニル基、4-トリフルオロメチル-2-ベンゾチオフェニル基、5-トリフルオロメチル-2-ベンゾチオフェニル基、6-トリフルオロメチル-2-ベンゾチオフェニル基、7-トリフルオロメチル-2-ベンゾチオフェニル基、4-エチル-2-ベンゾチオフェニル基、5-エチル-2-ベンゾチオフェニル基、6-エチル-2-ベンゾチオフェニル基、7-エチル-2-ベンゾチオフェニル基、4-ペンタフルオロエチル-2-ベンゾチオフェニル基、5-ペンタフルオロエチル-2-ベンゾチオフェニル基、6-ペンタフルオロエチル-2-ベンゾチオフェニル基、7-ペンタフルオロエチル-2-ベンゾチオフェニル基、4-メトキシ-2-ベンゾチオフェニル基、5-メトキシ-2-ベンゾチオフェニル基、6-メトキシ-2-ベンゾチオフェニル基、7-メトキシ-2-ベンゾチオフェニル基、4-トリフルオロメトキシ-2-ベンゾチオフェニル基、5-トリフルオロメトキシ-2-ベンゾチオフェニル基、6-トリフルオロメトキシ-2-ベンゾチオフェニル基、7-トリフルオロメトキシ-2-ベンゾチオフェニル基、4-

フルオロ-3-メチル-2-ベンゾチオフェニル基、5-フルオロ-3-メチル-2-ベンゾチオフェニル基、6-フルオロ-3-メチル-2-ベンゾチオフェニル基、7-フルオロ-3-メチル-2-ベンゾチオフェニル基、4-クロロ-3-メチル-2-ベンゾチオフェニル基、5-クロロ-3-メチル-2-ベンゾチオフェニル基、6-クロロ-3-メチル-2-ベンゾチオフェニル基、7-クロロ-3-メチル-2-ベンゾチオフェニル基、4-ブロモ-3-メチル-2-ベンゾチオフェニル基、5-ブロモ-3-メチル-2-ベンゾチオフェニル基、6-ブロモ-3-メチル-2-ベンゾチオフェニル基、7-ブロモ-3-メチル-2-ベンゾチオフェニル基、5-メチル-3-メチル-2-ベンゾチオフェニル基、6-メチル-3-メチル-2-ベンゾチオフェニル基、7-メチル-3-メチル-2-ベンゾチオフェニル基、4-トリフルオロメチル-3-メチル-2-ベンゾチオフェニル基、5-トリフルオロメチル-3-メチル-2-ベンゾチオフェニル基、6-トリフルオロメチル-3-メチル-2-ベンゾチオフェニル基、7-トリフルオロメチル-3-メチル-2-ベンゾチオフェニル基、4-エチル-3-メチル-2-ベンゾチオフェニル基、5-エチル-3-メチル-2-ベンゾチオフェニル基、6-エチル-3-メチル-2-ベンゾチオフェニル基、7-エチル-3-メチル-2-ベンゾチオフェニル基、4-ペンタフルオロエチル-3-メチル-2-ベンゾチオフェニル基、5-ペンタフルオロエチル-3-メチル-2-ベンゾチオフェニル基、6-ペンタフルオロエチル-3-メチル-2-ベンゾチオフェニル基、7-ペンタフルオロエチル-3-メチル-2-ベンゾチオフェニル基、4-メトキシ-3-メチル-2-ベンゾチオフェニル基、5-メトキシ-3-メチル-2-ベンゾチオフェニル基、6-メトキシ-3-メチル-2-ベンゾチオフェニル基、7-メトキシ-3-メチル-2-ベンゾチオフェニル基、4-トリフルオロメトキシ-3-メチル-2-ベンゾチオフェニル基、5-トリフルオロメトキシ-3-メチル-2-ベンゾチオフェニル基、6-トリフルオロメトキシ-3-メチル-2-ベンゾチオフェニル基、7-トリフルオロメトキシ-3-メチル-2-ベンゾチオフェニル基、4-イソプロピル-2-ベンゾチオフェニル基、5-イソプロピル-3-メチル-2-ベンゾチオフェニル基、6-イソプロピル-2-ベンゾチオフェニル基、7-イソプロピル-2-

ベンゾチオフェニル基、4-n-ヘキシル-2-ベンゾチオフェニル基、5-ヘキシル-2-ベンゾチオフェニル基、6-ヘキシル-2-ベンゾチオフェニル基、7-ヘキシル-2-ベンゾチオフェニル基、4-エトキシ-2-ベンゾチオフェニル基、5-エトキシ-2-ベンゾチオフェニル基、6-エトキシ-2-ベンゾチオフェニル基、7-エトキシ-2-ベンゾチオフェニル基、4-フルオロ-5-トリフルオロメチル-2-ベンゾチオフェニル基、6-フルオロ-5-トリフルオロメチル-2-ベンゾチオフェニル基、7-フルオロ-5-トリフルオロメチル-2-ベンゾチオフェニル基、4-クロロ-5-トリフルオロメチル-2-ベンゾチオフェニル基、6-クロロ-5-トリフルオロメチル-2-ベンゾチオフェニル基、7-クロロ-5-トリフルオロメチル-2-ベンゾチオフェニル基、4-クロロ-5-トリフルオロメトキシ-2-ベンゾチオフェニル基、6-クロロ-5-トリフルオロメトキシ-2-ベンゾチオフェニル基、7-クロロ-5-トリフルオロメトキシ-2-ベンゾチオフェニル基、4-フルオロ-3-ベンゾチオフェニル基、5-フルオロ-3-ベンゾチオフェニル基、6-フルオロ-3-ベンゾチオフェニル基、7-フルオロ-3-ベンゾチオフェニル基、4-クロロ-3-ベンゾチオフェニル基、5-クロロ-3-ベンゾチオフェニル基、6-クロロ-3-ベンゾチオフェニル基、7-クロロ-3-ベンゾチオフェニル基、4-ブロモ-3-ベンゾチオフェニル基、5-ブロモ-3-ベンゾチオフェニル基、6-ブロモ-3-ベンゾチオフェニル基、7-ブロモ-3-ベンゾチオフェニル基、4-フルオロ-3-ベンゾチオフェニル基、5-メチル-3-ベンゾチオフェニル基、6-メチル-3-ベンゾチオフェニル基、7-メチル-3-ベンゾチオフェニル基、4-トリフルオロメチル-3-ベンゾチオフェニル基、5-トリフルオロメチル-3-ベンゾチオフェニル基、6-トリフルオロメチル-3-ベンゾチオフェニル基、7-トリフルオロメチル-3-ベンゾチオフェニル基、4-フルオロ-2-メチル-3-ベンゾチオフェニル基、5-フルオロ-2-メチル-3-ベンゾチオフェニル基、6-フルオロ-2-メチル-3-ベンゾチオフェニル基、7-フルオロ-2-メチル-3-ベンゾチオフェニル基、4-クロロ-2-メチル-3-ベンゾチオフェニル基、5-クロロ-2-メチル-3-ベンゾチオフェニル基、6-クロロ-2-メチル-3-ベンゾチオフェニル

基、7-クロロ-2-メチル-3-ベンゾチオフェニル基、4-ブロモ-2-メチル-3-ベンゾチオフェニル基、5-ブロモ-2-メチル-3-ベンゾチオフェニル基、6-ブロモ-2-メチル-3-ベンゾチオフェニル基、7-ブロモ-2-メチル-3-ベンゾチオフェニル基、2,4-ジメチル-3-ベンゾチオフェニル基、2,5-ジメチル-3-ベンゾチオフェニル基、2,6-ジメチル-3-ベンゾチオフェニル基、2,7-ジメチル-3-ベンゾチオフェニル基、4-トリフルオロメチル-2-メチル-3-ベンゾチオフェニル基、5-トリフルオロメチル-2-メチル-3-ベンゾチオフェニル基、6-トリフルオロメチル-2-メチル-3-ベンゾチオフェニル基、7-トリフルオロメチル-2-メチル-3-ベンゾチオフェニル基、4-エチル-3-ベンゾチオフェニル基、5-エチル-3-ベンゾチオフェニル基、6-エチル-3-ベンゾチオフェニル基、7-エチル-3-ベンゾチオフェニル基、4-ペンタフルオロエチル-3-ベンゾチオフェニル基、5-ペンタフルオロエチル-3-ベンゾチオフェニル基、6-ペンタフルオロエチル-3-ベンゾチオフェニル基、7-ペンタフルオロエチル-3-ベンゾチオフェニル基、4-メトキシ-3-ベンゾチオフェニル基、5-メトキシ-3-ベンゾチオフェニル基、6-メトキシ-3-ベンゾチオフェニル基、7-メトキシ-3-ベンゾチオフェニル基、4-トリフルオロメトキシ-3-ベンゾチオフェニル基、5-トリフルオロメトキシ-3-ベンゾチオフェニル基、6-トリフルオロメトキシ-3-ベンゾチオフェニル基、7-トリフルオロメトキシ-3-ベンゾチオフェニル基、4-イソプロピル-3-ベンゾチオフェニル基、5-イソプロピル-3-ベンゾチオフェニル基、6-イソプロピル-3-ベンゾチオフェニル基、7-イソプロピル-3-ベンゾチオフェニル基、4-ヘキシル-3-ベンゾチオフェニル基、5-ヘキシル-3-ベンゾチオフェニル基、6-ヘキシル-3-ベンゾチオフェニル基、7-ヘキシル-3-ベンゾチオフェニル基、4-エトキシ-3-ベンゾチオフェニル基、5-エトキシ-3-ベンゾチオフェニル基、6-エトキシ-3-ベンゾチオフェニル基、7-エトキシ-3-ベンゾチオフェニル基、4-フルオロ-5-トリフルオロメチル-3-ベンゾチオフェニル基、6-フルオロ-5-トリフルオロメチル-3-ベンゾチオフェニル基、7-フルオロ-5-トリフルオロメチル-3-ベンゾチオフェニル基、

ル基、4-クロロ-5-トリフルオロメチル-3-ベンゾチオフェニル基、6-クロロ-5-トリフルオロメチル-3-ベンゾチオフェニル基、7-クロロ-5-トリフルオロメチル-3-ベンゾチオフェニル基、4-クロロ-5-トリフルオロメトキシ-3-ベンゾチオフェニル基、6-クロロ-5-トリフルオロメトキシ-3-ベンゾチオフェニル基、7-クロロ-5-トリフルオロメトキシ-3-ベンゾチオフェニル基等を挙げることができる。

#### 【0174】

2、3又は4-ピリジル基（これらのピリジル基上には、ハロゲン、ハロゲン置換もしくは未置換のC1～6アルキル基、フェニル基（フェニル環上には、ハロゲン、ハロゲン置換もしくは未置換のC1～6アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換のC1～6アルコキシ基からなる群より選ばれた基が1～2個置換していてもよい）、2-フリル基、3-フリル基及び2-チエニル基及び3-チエニル基からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換していてもよい）とは、例えば、無置換の2-ピリジル基、3-ピリジル基、4-ピリジル基、3-フルオロ-2-ピリジル基、4-フルオロ-2-ピリジル基、5-フルオロ-2-ピリジル基、6-フルオロ-2-ピリジル基、3-クロロ-2-ピリジル基、4-クロロ-2-ピリジル基、5-クロロ-2-ピリジル基、6-クロロ-2-ピリジル基、3-メチル-2-ピリジル基、4-メチル-2-ピリジル基、5-メチル-2-ピリジル基、6-メチル-2-ピリジル基、3-エチル-2-ピリジル基、4-エチル-2-ピリジル基、5-エチル-2-ピリジル基、6-エチル-2-ピリジル基、3-n-プロピル-2-ピリジル基、4-n-プロピル-2-ピリジル基、5-n-プロピル-2-ピリジル基、6-n-プロピル-2-ピリジル基、5-tert-ブチル-2-ピリジル基、4-n-ペンチル-2-ピリジル基、5-n-ヘキシル-2-ピリジル基、6-n-ヘキシル-2-ピリジル基、2-クロロ-3-ピリジル基、4-クロロ-3-ピリジル基、5-クロロ-3-ピリジル基、6-クロロ-3-ピリジル基、2-メチル-3-ピリジル基、4-メチル-3-ピリジル基、5-メチル-3-ピリジル基、6-メチル-3-ピリジル基、2-エチル-3-ピリジル基、4-エチル-3-ピリジル基、5-エチル-3-ピリジル基、6-エチル-3-ピリジル基、2-プロピル-3-

ーピリジル基、4-プロピル-3-ピリジル基、5-プロピル-3-ピリジル基、6-プロピル-3-ピリジル基、5-tert-ブチル-3-ピリジル基、4-ペンチル-3-ピリジル基、5-ヘキシル-3-ピリジル基、6-ヘキシル-3-ピリジル基、3-クロロ-4-ピリジル基、2-クロロ-4-ピリジル基、3-メチル-4-ピリジル基、2-メチル-4-ピリジル基、3-エチル-4-ピリジル基、2-エチル-4-ピリジル基、3-プロピル-4-ピリジル基、6-n-プロピル-4-ピリジル基、5-tert-ブチル-4-ピリジル基、2-n-ヘキシル-4-ピリジル基、3-フェニル-2-ピリジル基、4-フェニル-2-ピリジル基、5-フェニル-2-ピリジル基、6-フェニル-2-ピリジル基、2-フェニル-3-ピリジル基、2-フェニル-4-ピリジル基、2-フェニル-5-ピリジル基、3-(4-フルオロフェニル)-2-ピリジル基、3-(3-フルオロ-4-クロロフェニル)-2-ピリジル基、3-(3-フルオロフェニル)-2-ピリジル基、3-(4-フルオロフェニル)-4-ピリジル基、3-(3-フルオロフェニル)-4-ピリジル基、4-(4-フルオロフェニル)-2-ピリジル基、4-(3-フルオロ-4-クロロフェニル)-2-ピリジル基、4-(3-フルオロフェニル)-2-ピリジル基、3-(4-クロロフェニル)-2-ピリジル基、4-(4-クロロフェニル)-2-ピリジル基、5-(4-クロロフェニル)-2-ピリジル基、6-(4-クロロフェニル)-2-ピリジル基、2-(4-クロロフェニル)-3-ピリジル基、2-(4-クロロフェニル)-4-ピリジル基、6-(4-クロロフェニル)-3-ピリジル基、4-(3-フルオロ-4-クロロフェニル)-2-ピリジル基、5-(4-フルオロ-3-クロロフェニル)-2-ピリジル基、6-(4-フルオロ-3-クロロフェニル)-2-ピリジル基、2-(4-フルオロ-3-クロロフェニル)-3-ピリジル基、2-(4-フルオロ-3-クロロフェニル)-4-ピリジル基、6-(4-フルオロ-3-クロロフェニル)-3-ピリジル基、5-(4-トリフルオロメチルフェニル)-2-ピリジル基、6-(4-トリフルオロメチルフェニル)-2-ピリジル基、2-(4-トリフルオロメチルフェニル)-3-ピリジル基、2-(4-トリフルオロメチルフェニル)-4-ピリジル基、6-(4-トリフルオロメチルフェニル)-3-ピリジル基、5-(4-メチ

ルフェニル) - 2-ピリジル基、6-(4-メチルフェニル) - 2-ピリジル基、2-(4-メチルフェニル) - 3-ピリジル基、2-(4-メチルフェニル) - 4-ピリジル基、6-(4-メチルフェニル) - 3-ピリジル基、5-(4-メトキシフェニル) - 2-ピリジル基、6-(4-メトキシフェニル) - 2-ピリジル基、2-(4-メトキシフェニル) - 3-ピリジル基、2-(4-メトキシフェニル) - 4-ピリジル基、6-(4-メトキシフェニル) - 3-ピリジル基、5-(4-トリフルオロメトキシフェニル) - 2-ピリジル基、6-(4-トリフルオロメトキシフェニル) - 2-ピリジル基、2-(4-トリフルオロメトキシフェニル) - 3-ピリジル基、2-(4-トリフルオロメトキシフェニル) - 4-ピリジル基、6-(4-トリフルオロメトキシフェニル) - 3-ピリジル基、5-(3-クロロ-4-トリフルオロメトキシフェニル) - 2-ピリジル基、6-(3-クロロ-4-トリフルオロメトキシフェニル) - 2-ピリジル基、2-(3-クロロ-4-トリフルオロメトキシフェニル) - 3-ピリジル基、2-(3-クロロ-4-トリフルオロメトキシフェニル) - 4-ピリジル基、6-(3-クロロ-4-トリフルオロメトキシフェニル) - 3-ピリジル基、5-(3-フルオロ-4-トリフルオロメトキシフェニル) - 2-ピリジル基、6-(3-フルオロ-4-トリフルオロメトキシフェニル) - 2-ピリジル基、2-(3-フルオロ-4-トリフルオロメトキシフェニル) - 3-ピリジル基、2-(3-フルオロ-4-トリフルオロメトキシフェニル) - 4-ピリジル基、6-(3-フルオロ-4-トリフルオロメトキシフェニル) - 3-ピリジル基、5-(3, 4-ジメトキシフェニル) - 2-ピリジル基、6-(3, 4-ジメトキシフェニル) - 2-ピリジル基、2-(3, 4-ジメトキシフェニル) - 3-ピリジル基、2-(3, 4-ジメトキシフェニル) - 4-ピリジル基、6-(3, 4-ジメトキシフェニル) - 3-ピリジル基、5-(3, 4-ジフルオロフェニル) - 2-ピリジル基、6-(3, 4-ジフルオロフェニル) - 2-ピリジル基、2-(3, 4-ジフルオロフェニル) - 3-ピリジル基、2-(3, 4-ジフルオロフェニル) - 4-ピリジル基、6-(3, 4-ジフルオロフェニル) - 3-ピリジル基、5-(3, 4-ジクロロフェニル) - 2-ピリジル基、6-(3, 4-ジクロロフェニル) - 2-ピリジル基、2-(3, 4-ジクロロフェニル)

-3-ピリジル基、2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-ピリジル基、6-(3,4-ジクロロフェニル)-3-ピリジル基、5-(2-フリル)-2-ピリジル基、6-(2-フリル)-2-ピリジル基、5-(2-フリル)-3-ピリジル基、6-(2-フリル)-3-ピリジル基、5-(3-フリル)-2-ピリジル基、6-(3-フリル)-2-ピリジル基、5-(3-フリル)-3-ピリジル基、6-(3-フリル)-3-ピリジル基、5-(2-チエニル)-2-ピリジル基、6-(2-チエニル)-2-ピリジル基、5-(2-チエニル)-3-ピリジル基、6-(2-チエニル)-3-ピリジル基、5-(3-チエニル)-2-ピリジル基、6-(3-チエニル)-2-ピリジル基、5-(3-チエニル)-3-ピリジル基、6-(3-チエニル)-3-ピリジル基等を挙げる事ができる。

#### 【0175】

2又は3-フリル基（これらフラン環上には、C1～6のアルキル基、ニトロ基及びフェニル基（フェニル環上には、ハロゲン、ハロゲン置換もしくは未置換のC1～6アルキル基、ハロゲン置換もしくは未置換のC1～6のアルコキシ基及びニトロ基からなる群より選ばれた基が1～3個置換していてもよい）からなる群より選ばれた基が1～3個置換していてもよい）とは、例えば、2-フリル基、3-フリル基、3-メチル-2-フリル基、4-メチル-2-フリル基、5-メチル-2-フリル基、3-エチル-2-フリル基、4-エチル-2-フリル基、5-エチル-2-フリル基、3-n-プロピル-2-フリル基、4-n-プロピル-2-フリル基、5-n-プロピル-2-フリル基、3-n-ブチル-2-フリル基、4-n-ブチル-2-フリル基、5-n-ブチル-2-フリル基、3-n-ペンチル-2-フリル基、4-n-ペンチル-2-フリル基、5-n-ペンチル-2-フリル基、3-n-ヘキシル-2-フリル基、4-n-ヘキシル-2-フリル基、5-n-ヘキシル-2-フリル基、2-メチル-3-フリル基、4-メチル-3-フリル基、5-メチル-3-フリル基、2-エチル-3-フリル基、4-エチル-3-フリル基、5-エチル-3-フリル基、2-n-プロピル-3-フリル基、4-n-プロピル-3-フリル基、5-n-プロピル-3-フリル基、2-n-ブチル-3-フリル基、4-n-ブチル-3-フリル基、





ル) - 2-フリル基、5- (3, 4-ジクロロフェニル) - 2-フリル基、2- (3, 4-ジクロロフェニル) - 3-フリル基、4- (3, 4-ジクロロフェニル) - 3-フリル基、3- (4-メチルフェニル) - 2-フリル基、4- (4-メチルフェニル) - 2-フリル基、5- (4-メチルフェニル) - 2-フリル基、2- (4-メチルフェニル) - 3-フリル基、4- (4-メチルフェニル) - 3-フリル基、3- (4-トリフルオロメチルフェニル) - 2-フリル基、4- (4-トリフルオロメチルフェニル) - 2-フリル基、5- (4-トリフルオロメチルフェニル) - 2-フリル基、2- (4-トリフルオロメチルフェニル) - 3-フリル基、4- (4-トリフルオロメチルフェニル) - 3-フリル基、3- (2-トリフルオロメチルフェニル) - 2-フリル基、4- (2-トリフルオロメチルフェニル) - 2-フリル基、5- (2-トリフルオロメチルフェニル) - 2-フリル基、2- (2-トリフルオロメチルフェニル) - 3-フリル基、4- (2-トリフルオロメチルフェニル) - 3-フリル基、3- (3-トリフルオロメチルフェニル) - 2-フリル基、4- (3-トリフルオロメチルフェニル) - 2-フリル基、5- (4-トリフルオロメチルフェニル) - 2-フリル基、2- (3-トリフルオロメチルフェニル) - 3-フリル基、4- (3-トリフルオロメチルフェニル) - 3-フリル基、3- (2-クロロ-5-トリフルオロメチルフェニル) - 2-フリル基、4- (2-クロロ-5-トリフルオロメチルフェニル) - 2-フリル基、5- (2-クロロ-5-トリフルオロメチルフェニル) - 2-フリル基、2- (2-クロロ-5-トリフルオロメチルフェニル) - 3-フリル基、4- (2-クロロ-5-トリフルオロメチルフェニル) - 3-フリル基、3- (4-メトキシフェニル) - 2-フリル基、4- (4-メトキシフェニル) - 2-フリル基、5- (4-メトキシフェニル) - 2-フリル基、3- (4-メトキシフェニル) - 3-フリル基、4- (4-メトキシフェニル) - 3-フリル基、3- (2-メトキシフェニル) - 2-フリル基、4- (2-メトキシフェニル) - 2-フリル基、5- (2-メトキシフェニル) - 2-フリル基、2- (2-メトキシフェニル) - 3-フリル基、4- (2-メトキシフェニル) - 3-フリル基、3- (2-トリフルオロメトキシフェニル) - 2-フリル基、4- (2-トリフルオロメトキシフェニル) - 2-フリル基、5- (2-トリフルオロ

メトキシフェニル) - 2-フリル基、3- (4-トリフルオロメトキシフェニル) - 2-フリル基、4- (4-トリフルオロメトキシフェニル) - 2-フリル基、5- (4-トリフルオロメトキシフェニル) - 2-フリル基、2- (4-トリフルオロメトキシフェニル) - 3-フリル基、4- (4-トリフルオロメトキシフェニル) - 3-フリル基、3- (3, 4-ジメトキシフェニル) - 2-フリル基、4- (3, 4-ジメトキシフェニル) - 2-フリル基、5- (3, 4-ジメトキシフェニル) - 2-フリル基、3- (3, 4-ジメトキシフェニル) - 3-フリル基、4- (3, 4-ジメトキシフェニル) - 3-フリル基、3- (4-ニトロフェニル) - 2-フリル基、4- (4-ニトロフェニル) - 2-フリル基、5- (4-ニトロフェニル) - 2-フリル基、2- (4-ニトロフェニル) - 3-フリル基、4- (4-ニトロフェニル) - 3-フリル基、3- (3-ニトロフェニル) - 2-フリル基、4- (3-ニトロフェニル) - 2-フリル基、5- (3-ニトロフェニル) - 2-フリル基、2- (3-ニトロフェニル) - 3-フリル基、4- (3-ニトロフェニル) - 3-フリル基等を挙げることができる。

# 【0176】

2-オキシイミダゾリジン-1-イル基 (2-オキシイミダゾリジン-1-イル基の3位には、フェニルC1~6アルキル基 (フェニル環上には、ハロゲン及びメトキシ基からなる群より選ばれた基が1~3個置換していてもよい) 又はフェニル基が置換していてもよい) とは、例えば、2-オキシイミダゾリジン-1-イル基、3-フェニル-2-オキシイミダゾリジン-1-イル基、3- (2-フルオロベンジル) - 2-オキシイミダゾリジン-1-イル基、3- (3-フルオロベンジル) - 2-オキシイミダゾリジン-1-イル基、3- (4-フルオロベンジル) - 2-オキシイミダゾリジン-1-イル基、3- (2, 4-ジフルオロフェニル) - 2-オキシイミダゾリジン-1-イル基、3- (3, 4-ジフルオロベンジル) - 2-オキシイミダゾリジン-1-イル基、3- (3, 5-ジフルオロベンジル) - 2-オキシイミダゾリジン-1-イル基、3- (3, 4, 5-トリフルオロベンジル) - 2-オキシイミダゾリジン-1-イル基、3- (2-クロロベンジル) - 2-オキシイミダゾリジン-1-イル基、3- (3-クロロベンジル) - 2-オキシイミダゾリジン-1-イル基、3- (4-クロロベン

ジル) - 2-オキソイミダゾリジン-1-イル基、3-(2, 3-ジクロロベン  
 ジル) - 2-オキソイミダゾリジン-1-イル基、3-(3, 4-ジクロロベン  
 ジル) - 2-オキソイミダゾリジン-1-イル基、3-(3, 5-ジクロロベン  
 ジル) - 2-オキソイミダゾリジン-1-イル基、3-(3, 4, 5-トリクロ  
 ロベンジル) - 2-オキソイミダゾリジン-1-イル基、3-(2-プロモベン  
 ジル) - 2-オキソイミダゾリジン-1-イル基、3-(3-プロモベンジル)  
 - 2-オキソイミダゾリジン-1-イル基、3-(4-プロモベンジル) - 2-  
 オキソイミダゾリジン-1-イル基、3-(2-メトキシベンジル) - 2-オキ  
 ソイミダゾリジン-1-イル基、3-(3-メトキシベンジル) - 2-オキソイ  
 ミダゾリジン-1-イル基、3-(4-メトキシベンジル) - 2-オキソイミダ  
 ザゾリジン-1-イル基、3-(2, 4-ジメトキシベンジル) - 2-オキソイミ  
 ダゾリジン-1-イル基、3-(3, 4-ジメトキシベンジル) - 2-オキソイ  
 ミダゾリジン-1-イル基、3-(3, 5-ジメトキシベンジル) - 2-オキシ  
 イミダゾリジン-1-イル基等を挙げることができる。

### 【0177】

2-オキソベンズイミダゾリジン-1-イル基 (ベンゼン環上には、ハロゲン  
 、ハロゲン置換もしくは未置換のC1~6アルキル基、ジメチルアミノ基又はエ  
 トキシカルボニル基が置換していてもよく、イミダゾリジン環の3位にはC1~  
 6アルキル基、ハロゲンが1~3個置換していてもよいフェニル基、tert-  
 ブトキシカルボニル基及びベンジルオキシカルボニル基からなる群より選ばれた基  
 が置換してもよい4-ピペリジニル基が置換していてもよい) とは、例えば、2-  
 オキソベンズイミダゾリジン-1-イル基、3-メチル-2-オキソベンズイ  
 ミダゾリジン-1-イル基、3-エチル-2-オキソベンズイミダゾリジン-1-  
 イル基、3-n-プロピル-2-オキソベンズイミダゾリジン-1-イル基、  
 3-n-ブチル-2-オキソベンズイミダゾリジン-1-イル基、3-n-ペン  
 チル-2-オキソベンズイミダゾリジン-1-イル基、3-n-ヘキシル-2-  
 オキソベンズイミダゾリジン-1-イル基、3-メチル-6-フルオロ-2-オ  
 キソベンズイミダゾリジン-1-イル基、3-メチル-4-フルオロ-2-オキ  
 ソベンズイミダゾリジン-1-イル基、3-メチル-5-フルオロ-2-オキシ

ベンズイミダゾリジン-1-イル基、3-メチル-7-フルオロ-2-オキソベンズイミダゾリジン-1-イル基、3-メチル-6-クロロ-2-オキソベンズイミダゾリジン-1-イル基、3-メチル-5-クロロ-2-オキソベンズイミダゾリジン-1-イル基、3-メチル-4-クロロ-2-オキソベンズイミダゾリジン-1-イル基、3-メチル-5-クロロ-2-オキソベンズイミダゾリジン-1-イル基、3-メチル-7-クロロ-2-オキソベンズイミダゾリジン-1-イル基、3-メチル-6-ブロモ-2-オキソベンズイミダゾリジン-1-イル基、3-メチル-4-ブロモ-2-オキソベンズイミダゾリジン-1-イル基、3-メチル-5-ブロモ-2-オキソベンズイミダゾリジン-1-イル基、3-メチル-7-ブロモ-2-オキソベンズイミダゾリジン-1-イル基、3-エチル-6-フルオロ-2-オキソベンズイミダゾリジン-1-イル基、3-イソプロピル-6-フルオロ-2-オキソベンズイミダゾリジン-1-イル基、3-n-ヘキシル-6-フルオロ-2-オキソベンズイミダゾリジン-1-イル基、3-エチル-6-クロロ-2-オキソベンズイミダゾリジン-1-イル基、3-イソプロピル-6-クロロ-2-オキソベンズイミダゾリジン-1-イル基、3-n-ヘキシル-6-クロロ-2-オキソベンズイミダゾリジン-1-イル基、3-エチル-5-クロロ-2-オキソベンズイミダゾリジン-1-イル基、3-イソプロピル-5-クロロ-2-オキソベンズイミダゾリジン-1-イル基、3-tert-ブチル-5-クロロ-2-オキソベンズイミダゾリジン-1-イル基、3-メチル-6-エトキシカルボニル-2-オキソベンズイミダゾリジン-1-イル基、3-イソプロピル-6-エトキシカルボニル-2-オキソベンズイミダゾリジン-1-イル基、3-n-プロピル-6-エトキシカルボニル-2-オキソベンズイミダゾリジン-1-イル基、3-メチル-6-トリフルオロメチル-2-オキソベンズイミダゾリジン-1-イル基、5-トリフルオロメチル-2-オキソベンズイミダゾリジン-1-イル基、3-メチル-5-トリフルオロメチル-2-オキソベンズイミダゾリジン-1-イル基、3-イソプロピル-5-トリフルオロメチル-2-オキソベンズイミダゾリジン-1-イル基、3-フェニル-2-オキソベンズイミダゾリジン-1-イル基、3-フェニル-5-トリフルオロメチル-2-オキソベンズイミダゾリジン-1-イル基、3-フェ

ニル-6-トリフルオロメチル-2-オキソベンズイミダゾリジン-1-イル基、3-メチル-6-ジメチルアミノ-2-オキソベンズイミダゾリジン-1-イル基、3-エチル-6-ジメチルアミノ-2-オキソベンズイミダゾリジン-1-イル基、3-イソプロピル-6-ジメチルアミノ-2-オキソベンズイミダゾリジン-1-イル基、3-(3-フルオロフェニル)-2-オキソベンズイミダゾリジン-1-イル基、3-(4-フルオロフェニル)-2-オキソベンズイミダゾリジン-1-イル基、3-(3-クロロフェニル)-2-オキソベンズイミダゾリジン-1-イル基、3-(4-クロロフェニル)-2-オキソベンズイミダゾリジン-1-イル基、3-(3-フルオロフェニル)-5-クロロ-2-オキソベンズイミダゾリジン-1-イル基、3-(4-フルオロフェニル)-5-クロロ-2-オキソベンズイミダゾリジン-1-イル基、3-(3-クロロフェニル)-5-クロロ-2-オキソベンズイミダゾリジン-1-イル基、3-(4-クロロフェニル)-5-クロロ-2-オキソベンズイミダゾリジン-1-イル基、3-(3-フルオロフェニル)-6-クロロ-2-オキソベンズイミダゾリジン-1-イル基、3-(4-フルオロフェニル)-6-クロロ-2-オキソベンズイミダゾリジン-1-イル基、3-(3-クロロフェニル)-6-クロロ-2-オキソベンズイミダゾリジン-1-イル基、3-(4-クロロフェニル)-6-クロロ-2-オキソベンズイミダゾリジン-1-イル基、3-(ピペリジン-4-イル)-2-オキソベンズイミダゾリジン-1-イル基、3-(1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イル)-2-オキソベンズイミダゾリジン-1-イル基、3-(ベンジルオキシカルボニルピペリジン-4-イル)-2-オキソベンズイミダゾリジン-1-イル基、3-(ピペリジン-4-イル)-6-フルオロ-2-オキソベンズイミダゾリジン-1-イル基、3-(1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イル)-6-フルオロ-2-オキソベンズイミダゾリジン-1-イル基、3-(ベンジルオキシカルボニルピペリジン-4-イル)-6-フルオロ-2-オキソベンズイミダゾリジン-1-イル基、3-(ピペリジン-4-イル)-6-クロロ-2-オキソベンズイミダゾリジン-1-イル基、3-(1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イル)-6-クロロ-2-オキソベンズイミダゾリジン-1-イル基、3-(

1-ベンジルオキシカルボニル-4-ピペリジニル)-6-クロロ-2-オキソベンズイミダゾリジン-1-イル基等を挙げることができる。

#### 【0178】

ハロゲン置換もしくは未置換のフェノキシメチル基とは、例えば、フェノキシメチル基、2-フルオロフェノキシメチル基、3-フルオロフェノキシメチル基、3,4-ジフルオロフェノキシメチル基、3,5-ジフルオロフェノキシメチル基、2-クロロフェノキシメチル基、3-クロロフェノキシメチル基、3,4-ジクロロフェノキシメチル基、3,5-ジクロロフェノキシメチル基等を挙げることができる。

#### 【0179】

ハロゲン置換もしくは未置換のステリル基とは、例えば、ステリル基、2-フルオロステリル基、3-フルオロステリル基、4-フルオロステリル基、2-クロロステリル基、3-クロロステリル基、4-クロロステリル基等を挙げることができる。

#### 【0180】

4-置換-1-ピペラジニルC1~6アルキル基(4位の置換基がC1~6アルコキシカルボニル基、4-ビフェニリルメトキシカルボニル基又はベンジルオキシカルボニル基であり、該ベンジルオキシカルボニル基はベンゼン環上にハロゲン、ハロゲン置換もしくは未置換のC1~6アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換のC1~6アルコキシ基からなる群より選ばれた基が1~3個置換していてもよい)とは、例えば、1-ピペラジニルメチル基、2-(1-ピペラジニル)エチル基、3-(1-ピペラジニル)プロピル基、4-(1-ピペラジニル)ブチル基、5-(1-ピペラジニル)ペンチル基、6-(1-ピペラジニル)ヘキシル基、4-メトキシカルボニル-1-ピペラジニルメチル基、2-(4-メトキシカルボニル-1-ピペラジニル)エチル基、3-(4-メトキシカルボニル-1-ピペラジニル)プロピル基、4-(4-メトキシカルボニル-1-ピペラジニル)ブチル基、5-(4-メトキシカルボニル-1-ピペラジニル)ペンチル基、6-(4-メトキシカルボニル-1-ピペラジニル)ヘキシル基、4-エトキシカルボニル-1-ピペラジニルメチル基、2-(4-エトキシカル

ボニル-1-ピペラジニル) エチル基、3-(4-エトキシカルボニル-1-ピペラジニル) プロピル基、4-(4-エトキシカルボニル-1-ピペラジニル) ブチル基、5-(4-エトキシカルボニル-1-ピペラジニル) ペンチル基、6-(4-エトキシカルボニル-1-ピペラジニル) ヘキシル基、4-tert-ブトキシカルボニル-1-ピペラジニルメチル基、2-(4-tert-ブトキシカルボニル-1-ピペラジニル) エチル基、3-(4-tert-ブトキシカルボニル-1-ピペラジニル) プロピル基、4-(4-tert-ブトキシカルボニル-1-ピペラジニル) ブチル基、5-(4-tert-ブトキシカルボニル-1-ピペラジニル) ペンチル基、6-(4-tert-ブトキシカルボニル-1-ピペラジニル) ヘキシル基、2-(4-ビフェニリルメトキシカルボニル-1-ピペラジニル) エチル基、3-(4-ビフェニリルメトキシカルボニル-1-ピペラジニル) プロピル基、4-(4-ビフェニリルメトキシカルボニル-1-ピペラジニル) ブチル基、5-(4-ビフェニリルメトキシカルボニル-1-ピペラジニル) ペンチル基、6-(4-ビフェニリルメトキシカルボニル-1-ピペラジニル) ヘキシル基、2-(4-ベンジルオキシカルボニル-1-ピペラジニル) エチル基、3-(4-ベンジルオキシカルボニル-1-ピペラジニル) プロピル基、4-(4-ベンジルオキシカルボニル-1-ピペラジニル) ブチル基、5-(4-ベンジルオキシカルボニル-1-ピペラジニル) ペンチル基、6-(4-ベンジルオキシカルボニル-1-ピペラジニル) ヘキシル基、2-(4-(2-フルオロベンジルオキシカルボニル)-1-ピペラジニル) エチル基、3-(4-(2-フルオロベンジルオキシカルボニル)-1-ピペラジニル) プロピル基、4-(4-(2-フルオロベンジルオキシカルボニル)-1-ピペラジニル) ブチル基、5-(4-(2-フルオロベンジルオキシカルボニル)-1-ピペラジニル) ペンチル基、6-(4-(4-フルオロベンジルオキシカルボニル)-1-ピペラジニル) ヘキシル基、3-(4-(3-フルオロベンジルオキシカルボニル)-1-ピペラジニル) プロピル基、4-(4-(3-フルオロベンジルオキシカルボニル)-1-ピペラジニル) ブチル基、5-(4-(3-フルオロベンジルオキシカルボニル)-1-ピペラジニル) ペンチル基、3-(4-(4-フルオロベンジルオキシカルボニル)-1-ピペラジニル) プロピ



ル基、4-(4-(4-フルオロベンジルオキシカルボニル)-1-ピペラジニル)ブチル基、5-(4-(4-フルオロベンジルオキシカルボニル)-1-ピペラジニル)ペンチル基、6-(4-(4-フルオロベンジルオキシカルボニル)-1-ピペラジニル)ヘキシル基、2-(4-(2-クロロベンジルオキシカルボニル)-1-ピペラジニル)エチル基、3-(4-(2-クロロベンジルオキシカルボニル)-1-ピペラジニル)プロピル基、4-(4-(2-クロロベンジルオキシカルボニル)-1-ピペラジニル)ブチル基、5-(4-(2-クロロベンジルオキシカルボニル)-1-ピペラジニル)ペンチル基、6-(4-(2-クロロベンジルオキシカルボニル)-1-ピペラジニル)ヘキシル基、2-(4-(3-クロロベンジルオキシカルボニル)-1-ピペラジニル)エチル基、3-(4-(3-クロロベンジルオキシカルボニル)-1-ピペラジニル)プロピル基、4-(4-(3-クロロベンジルオキシカルボニル)-1-ピペラジニル)ブチル基、5-(4-(3-クロロベンジルオキシカルボニル)-1-ピペラジニル)ペンチル基、6-(4-(3-クロロベンジルオキシカルボニル)-1-ピペラジニル)ヘキシル基、2-(4-(4-クロロベンジルオキシカルボニル)-1-ピペラジニル)エチル基、3-(4-(4-クロロベンジルオキシカルボニル)-1-ピペラジニル)プロピル基、4-(4-(4-クロロベンジルオキシカルボニル)-1-ピペラジニル)ブチル基、5-(4-(4-クロロベンジルオキシカルボニル)-1-ピペラジニル)ペンチル基、6-(4-(4-クロロベンジルオキシカルボニル)-1-ピペラジニル)ヘキシル基、2-(4-(2-トリフルオロメチルベンジルオキシカルボニル)-1-ピペラジニル)エチル基、3-(4-(2-トリフルオロメチルベンジルオキシカルボニル)-1-ピペラジニル)プロピル基、4-(4-(2-トリフルオロメチルベンジルオキシカルボニル)-1-ピペラジニル)ブチル基、5-(4-(2-トリフルオロメチルベンジルオキシカルボニル)-1-ピペラジニル)ペンチル基、6-(4-(2-トリフルオロメチルベンジルオキシカルボニル)-1-ピペラジニル)ヘキシル基、3-(4-(3-トリフルオロメチルベンジルオキシカルボニル)-1-ピペラジニル)プロピル基、4-(4-(3-トリフルオロメチルベンジルオキシカルボニル)-1-ピペラジニル)ブチル基、5-(4-(

3-トリフルオロメチルベンジルオキシカルボニル)-1-ピペラジニル) ペンチル基、3-(4-(4-トリフルオロメチルベンジルオキシカルボニル)-1-ピペラジニル) プロピル基、4-(4-(4-トリフルオロメチルベンジルオキシカルボニル)-1-ピペラジニル) ブチル基、5-(4-(4-トリフルオロメチルベンジルオキシカルボニル)-1-ピペラジニル) ペンチル基、6-(4-(4-トリフルオロメチルベンジルオキシカルボニル)-1-ピペラジニル) ヘキシル基、2-(4-(2-トリフルオロメトキシベンジルオキシカルボニル)-1-ピペラジニル) エチル基、3-(4-(2-トリフルオロメトキシベンジルオキシカルボニル)-1-ピペラジニル) プロピル基、4-(4-(2-トリフルオロメトキシベンジルオキシカルボニル)-1-ピペラジニル) ブチル基、5-(4-(2-トリフルオロメトキシベンジルオキシカルボニル)-1-ピペラジニル) ペンチル基、6-(4-(2-トリフルオロメトキシベンジルオキシカルボニル)-1-ピペラジニル) ヘキシル基、3-(4-(3-トリフルオロメトキシベンジルオキシカルボニル)-1-ピペラジニル) プロピル基、4-(4-(3-トリフルオロメトキシベンジルオキシカルボニル)-1-ピペラジニル) ブチル基、5-(4-(3-トリフルオロメトキシベンジルオキシカルボニル)-1-ピペラジニル) ペンチル基、3-(4-(4-トリフルオロメトキシベンジルオキシカルボニル)-1-ピペラジニル) プロピル基、4-(4-(4-トリフルオロメトキシベンジルオキシカルボニル)-1-ピペラジニル) ブチル基、5-(4-(4-トリフルオロメトキシベンジルオキシカルボニル)-1-ピペラジニル) ペンチル基、6-(4-(4-トリフルオロメトキシベンジルオキシカルボニル)-1-ピペラジニル) ヘキシル基等が挙げられる。

#### 【0181】

4位がC1~6アルコキシカルボニル、4-トリフルオロメチルベンジルオキシカルボニル、4-トリフルオロメチルベンジル基又はビフェニルメチル基で置換された4-置換-1-ピペラジニルカルボニルC1~6アルキル基とは、例えば、1-ピペラジニルカルボニルメチル基、2-(1-ピペラジニルカルボニル) エチル基、3-(1-ピペラジニルカルボニル) プロピル基、4-(1-ピペラジニルカルボニル) ブチル基、5-(1-ピペラジニルカルボニル) ペンチ

ル基、6-(1-ピペラジニルカルボニル)ヘキシル基、4-tert-ブトキシカルボニル-1-ピペラジニルカルボニルメチル基、2-(4-tert-ブトキシカルボニル-1-ピペラジニルカルボニル)エチル基、3-(4-tert-ブトキシカルボニル-1-ピペラジニルカルボニル)プロピル基、4-(4-tert-ブトキシカルボニル-1-ピペラジニルカルボニル)ブチル基、5-(4-tert-ブトキシカルボニル-1-ピペラジニルカルボニル)ペンチル基、6-(4-tert-ブトキシカルボニル-1-ピペラジニルカルボニル)ヘキシル基、4-エトキシカルボニル-1-ピペラジニルカルボニルメチル基、2-(4-エトキシカルボニル-1-ピペラジニルカルボニル)エチル基、3-(4-エトキシカルボニル-1-ピペラジニルカルボニル)プロピル基、4-(4-エトキシカルボニル-1-ピペラジニルカルボニル)ブチル基、5-(4-エトキシカルボニル-1-ピペラジニルカルボニル)ペンチル基、6-(4-エトキシカルボニル-1-ピペラジニルカルボニル)ヘキシル基、4-(4-トリフルオロメチルベンジル)-1-ピペラジニルカルボニルメチル基、2-(4-(4-トリフルオロメチルベンジル)-1-ピペラジニルカルボニル)エチル基、3-(4-(4-トリフルオロメチルベンジル)-1-ピペラジニルカルボニル)プロピル基、4-(4-(4-トリフルオロメチルベンジル)-1-ピペラジニルカルボニル)ブチル基、5-(4-(4-トリフルオロメチルベンジル)-1-ピペラジニルカルボニル)ペンチル基、6-(4-(4-トリフルオロメチルベンジル)-1-ピペラジニルカルボニル)ヘキシル基、4-(4-ビフェニリルメチル)-1-ピペラジニルカルボニルメチル基、2-(4-(4-ビフェニリルメチル)-1-ピペラジニルカルボニル)エチル基、3-(4-(4-ビフェニリルメチル)-1-ピペラジニルカルボニル)プロピル基、4-(4-(4-ビフェニリルメチル)-1-ピペラジニルカルボニル)ブチル基、5-(4-(4-ビフェニリルメチル)-1-ピペラジニルカルボニル)ペンチル基、6-(4-(4-ビフェニリルメチル)-1-ピペラジニルカルボニル)ヘキシル基等を挙げることができる。

### 【0182】

4-トリフルオロメチルフェニルカルバモイルC1~6アルキル基とは、例え

ば、4-トリフルオロメチルフェニルカルバモイルメチル基、2-（4-トリフルオロメチルフェニルカルバモイル）エチル基、3-（4-トリフルオロメチルフェニルカルバモイル）プロピル基、4-（4-トリフルオロメチルフェニルカルバモイル）ブチル基、5-（4-トリフルオロメチルフェニルカルバモイル）ペンチル基、6-（4-トリフルオロメチルフェニルカルバモイル）ヘキシル基等を挙げることができる。

### 【0183】

フェニル環の4位にハロゲンが置換していてもよいフェニルチオカルバモイル基とは、例えば、フェニルチオカルバモイル基、4-フルオロフェニルチオカルバモイル基、4-クロロフェニルチオカルバモイル基、4-ブロモフェニルチオカルバモイル基が挙げられる。

### 【0184】

フェニルC1～6アルコキシカルボニル基（フェニル環上には、ハロゲン、C1～6アルコキシカルボニル基、C1～6アルコキシカルボニルアミノ基、ハロゲン置換もしくは未置換のC1～6アルキル基、ハロゲン置換もしくは未置換のC1～6アルコキシ基、ニトロ基及びメチルチオ基からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換していてもよい）とは、例えば、ベンジルオキシカルボニル基、フェニルエトキシカルボニル基、3-フェニルプロポキシカルボニル基、2-フェニルプロポキシカルボニル基、4-フェニルブトキシカルボニル基、5-フェニルペントキシカルボニル基、4-フェニルペントキシカルボニル基、6-フェニルヘキシルオキシカルボニル基、2-フルオロベンジルオキシカルボニル基、3-フルオロベンジルオキシカルボニル基、4-フルオロベンジルオキシカルボニル基、2-フルオロフェニルエトキシカルボニル基、3-フルオロフェニルエトキシカルボニル基、4-フルオロフェニルエトキシカルボニル基、2-クロロベンジルオキシカルボニル基、3-クロロベンジルオキシカルボニル基、4-クロロベンジルオキシカルボニル基、2-（2-クロロフェニル）エトキシカルボニル基、2-（3-クロロフェニル）エトキシカルボニル基、2-（4-クロロフェニル）エトキシカルボニル基、2-トリフルオロメチルベンジルオキシカルボニル基、3-トリフルオロメチルベンジルオキシカルボニル基、4-ト

リフルオロメチルベンジルオキシカルボニル基、2-トリフルオロメトキシベンジルオキシカルボニル基、3-トリフルオロメトキシベンジルオキシカルボニル基、4-トリフルオロメトキシベンジルオキシカルボニル基、2-(2-トリフルオロメチルフェニル)エトキシカルボニル基、2-(3-トリフルオロメチルフェニル)エトキシカルボニル基、2-(4-トリフルオロメチルフェニル)エトキシカルボニル基、2-(2-トリフルオロメトキシフェニル)エトキシカルボニル基、2-(3-トリフルオロメトキシフェニル)エトキシカルボニル基、2-(4-トリフルオロメトキシフェニル)エトキシカルボニル基、3-(2-トリフルオロメチルフェニル)プロポキシカルボニル基、3-(3-トリフルオロメチルフェニル)プロポキシカルボニル基、3-(4-トリフルオロメチルフェニル)プロポキシカルボニル基、3-(2-トリフルオロメトキシフェニル)プロポキシカルボニル基、3-(3-トリフルオロメトキシフェニル)プロポキシカルボニル基、3-(4-トリフルオロメトキシフェニル)プロポキシカルボニル基、3-(4-ビフェニリル)プロポキシカルボニル基、4-(4-ビフェニリル)ブトキシカルボニル基、5-(4-ビフェニリル)ペントキシカルボニル基、4-(3-トリフルオロメチルフェニル)ブトキシカルボニル基、5-(4-トリフルオロメチルフェニル)ペントキシカルボニル基、4-(4-トリフルオロメチルフェニル)ペントキシカルボニル基、4-(4-トリフルオロメトキシフェニル)ペントキシカルボニル基、6-(3-トリフルオロメチルフェニル)ヘキシルオキシカルボニル基、6-(4-トリフルオロメチルフェニル)ヘキシルオキシカルボニル基、6-(4-トリフルオロメトキシフェニル)ヘキシルオキシカルボニル基等を挙げることができる。

#### 【0185】

ベンズヒドリルオキシカルボニル基(フェニル環上にハロゲンが1~4個置換していてもよい)とは、例えば、ベンズヒドリルオキシカルボニル基、3-フルオロベンズヒドリルオキシカルボニル基、4-フルオロベンズヒドリルオキシカルボニル基、3, 3'-ジフルオロベンズヒドリルオキシカルボニル基、3, 4'-ジフルオロベンズヒドリルオキシカルボニル基、4, 4'-ジフルオロベンズヒドリルオキシカルボニル基、3, 4, 4'-トリフルオロベンズヒドリルオ

キシカルボニル基、3, 3', 4, 4'-テトラフルオロベンズヒドリルオキシカルボニル基、2, 2', 4, 4'-テトラフルオロベンズヒドリルオキシカルボニル基、3, 3', 5, 5'-テトラフルオロベンズヒドリルオキシカルボニル基、3-クロロベンズヒドリルオキシカルボニル基、4-クロロベンズヒドリルオキシカルボニル基、3, 3'-ジクロロベンズヒドリルオキシカルボニル基、3, 4'-ジクロロベンズヒドリルオキシカルボニル基、4, 4'-ジクロロベンズヒドリルオキシカルボニル基、3, 4, 4'-トリクロロベンズヒドリルオキシカルボニル基、3, 3', 4, 4'-テトラクロロベンズヒドリルオキシカルボニル基、2, 2', 4, 4'-テトラクロロベンズヒドリルオキシカルボニル基、3, 3', 5, 5'-テトラクロロベンズヒドリルオキシカルボニル基等を挙げることができる。

#### 【0186】

4位にC1～6アルコキシカルボニル基又はハロゲン置換もしくは未置換のフェニルC1～6アルコキシカルボニル基が置換していてもよい2-(1-ピペラジニル)エトキシカルボニル基とは、例えば、2-(1-ピペラジニル)エトキシカルボニル基、2-(4-メトキシカルボニル-1-ピペラジニル)エトキシカルボニル基、2-(4-エトキシカルボニル-1-ピペラジニル)エトキシカルボニル基、2-(4-n-プロポキシカルボニル-1-ピペラジニル)エトキシカルボニル基、2-(4-tert-ブトキシカルボニル-1-ピペラジニル)エトキシカルボニル基、2-(4-sec-ブトキシカルボニル-1-ピペラジニル)エトキシカルボニル基、2-(4-n-ペントキシカルボニル-1-ピペラジニル)エトキシカルボニル基、2-(4-n-ヘキシルオキシカルボニル-1-ピペラジニル)エトキシカルボニル基、2-(4-ベンジルオキシカルボニル-1-ピペラジニル)エトキシカルボニル基、2-(4-フェニルエトキシカルボニル-1-ピペラジニル)エトキシカルボニル基、2-(4-(3-フェニルプロポキシカルボニル)-1-ピペラジニル)エトキシカルボニル基、2-(4-(2-フルオロベンジルオキシカルボニル)-1-ピペラジニル)エトキシカルボニル基、2-(4-(4-フルオロベンジルオキシカルボニル)-1-ピペラジニル)エトキシカルボニル基、2-(4-(4-クロロベンジルオキシ

カルボニル) - 1 - ピペラジニル) エトキシカルボニル基、2 - (4 - (3 - クロロベンジルオキシカルボニル) - 1 - ピペラジニル) エトキシカルボニル基、2 - (4 - (2 - クロロベンジルオキシカルボニル) - 1 - ピペラジニル) エトキシカルボニル基、2 - (4 - (3, 4 - ジフルオロベンジルオキシカルボニル) - 1 - ピペラジニル) エトキシカルボニル基、2 - (4 - (2, 4 - ジクロロベンジルオキシカルボニル) - 1 - ピペラジニル) エトキシカルボニル基等を挙げることができる。

#### 【0187】

フェノキシカルボニル基 (フェニル環上には、C1 ~ 6 アルキル基及び C1 ~ 6 アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも 1 種が置換していてもよい) とは、例えば、フェノキシカルボニル基、2 - メチルフェノキシカルボニル基、3 - メチルフェノキシカルボニル基、4 - メチルフェノキシカルボニル基、2 - エチルフェノキシカルボニル基、3 - エチルシフェノキシカルボニル基、4 - エチルフェノキシカルボニル基、4 - プロピルフェノキシカルボニル基、4 - tert - ブチルフェノキシカルボニル基、4 - ブチルフェノキシカルボニル基、2, 3 - ジメチルフェノキシカルボニル基、3, 4, 5 - トリメチルフェノキシカルボニル基、4 - ペンチルフェノキシカルボニル基、4 - ヘキシルフェノキシカルボニル基、2 - メトキシフェノキシカルボニル基、3 - メトキシフェノキシカルボニル基、4 - メトキシフェノキシカルボニル基、2 - エトキシフェノキシカルボニル基、3 - エトキシフェノキシカルボニル基、4 - エトキシフェノキシカルボニル基、4 - n - プロポキシフェノキシカルボニル基、4 - tert - ブトキシフェノキシカルボニル基、4 - n - ブトキシフェノキシカルボニル基、2, 3 - ジメトキシフェノキシカルボニル基、3, 4, 5 - トリメトキシフェノキシカルボニル基、4 - n - ペントキシフェノキシカルボニル基、4 - n - ヘキシルオキシフェノキシカルボニル基等を挙げることができる。

#### 【0188】

ベンゾイル基 (フェニル環上には、ハロゲン置換もしくは未置換の C1 ~ 6 アルキル基の少なくとも 1 種が置換していてもよい) とは、例えば、ベンゾイル基、2 - メチルベンゾイル基、3 - メチルベンゾイル基、4 - メチルベンゾイル基

、4-エチルベンゾイル基、4-n-プロピルベンゾイル基、4-tert-ブチルベンゾイル基、4-n-ペンチルベンゾイル基、4-n-ヘキシルベンゾイル基、2,3-ジメチルベンゾイル基、3,4-ジメチルベンゾイル基、2-トリフルオロメチルベンゾイル基、3-トリフルオロメチルベンゾイル基、4-トリフルオロメチルベンゾイル基、4-ペンタフルオロエチルベンゾイル基、2,3-ビストリフルオロメチルベンゾイル基、3,4-ビストリフルオロメチルベンゾイル基等を挙げることができる。

#### 【0189】

フェニルC2~6アルカノイル基（フェニル環上には、ハロゲン置換もしくは未置換のC1~6アルキル基の少なくとも1種が置換していてもよい）とは、例えば、フェニルアセチル基、3-フェニルプロピオニル基、4-フェニルブチリル基、5-フェニルペンタノイル基、6-フェニルヘキサノイル基、2-メチルフェニルアセチル基、3-メチルフェニルアセチル基、4-メチルフェニルアセチル基、2-トリフルオロメチルフェニルアセチル基、3-トリフルオロメチルフェニルアセチル基、4-トリフルオロメチルフェニルアセチル基、3-フェニルプロピオニル基、3-(2-メチルフェニル)プロピオニル基、3-(3-メチルフェニル)プロピオニル基、3-(4-メチルフェニル)プロピオニル基、3-(2-トリフルオロメチルフェニル)プロピオニル基、3-(3-トリフルオロメチルフェニル)プロピオニル基、3-(4-トリフルオロメチルフェニル)プロピオニル基、3-(3,5-ジメチルフェニル)プロピオニル基、4-(4-トリフルオロメチルフェニル)ブチリル基、5-(4-トリフルオロメチルフェニル)ペンタノイル基、6-(4-トリフルオロメチルフェニル)ヘキサノイル基、4-(4-トリフルオロメチルフェニル)ブチリル基、5-(4-ペンタフルオロエチルフェニル)ペンタノイル基、6-(4-ペンタフルオロエチルフェニル)ヘキサノイル基等を挙げることができる。

#### 【0190】

フェノキシC2~6アルカノイル基（フェニル環上にハロゲンが1~3個置換していてもよい）とは、例えば、フェノキシアセチル基、3-フェノキシプロピオニル基、4-フェノキシブチリル基、5-フェノキシペンタノイル基、6-フ



エノキシヘキサノイル基、4-(4-クロロフェノキシ)ブチリル基、5-(4-クロロフェノキシ)ペンタノイル基、6-(4-クロロフェノキシ)ヘキサノイル基、2-フルオロフェノキシアセチル基、3-フルオロフェノキシアセチル基、4-フルオロフェノキシアセチル基、2-クロロフェノキシアセチル基、3-クロロフェノキシアセチル基、4-クロロフェノキシアセチル基、4-ブロモフェノキシアセチル基、2,3-ジフルオロフェノキシアセチル基、2-フルオロ-4-クロロフェノキシアセチル基、3,5-ジフルオロフェノキシアセチル基、3-(2-フルオロフェノキシ)プロピオニル基、3-(3-フルオロフェノキシ)プロピオニル基、3-(4-フルオロフェノキシ)プロピオニル基、3-(2-クロロフェノキシ)プロピオニル基、3-(3-クロロフェノキシ)プロピオニル基、3-(4-クロロフェノキシ)プロピオニル基、3-(4-ブロモフェノキシ)プロピオニル基、3-(2,3-ジフルオロフェノキシ)プロピオニル基、3-(2-フルオロ-4-クロロフェノキシ)プロピオニル基、3-(3,5-ジフルオロフェノキシ)プロピオニル基、4-(4-フルオロフェノキシ)ブチリル基、4-(4-クロロフェノキシ)ブチリル基、5-(4-クロロフェノキシ)ペンタノイル基、6-(4-クロロフェノキシ)ヘキサノイル基等を挙げることができる。

#### 【0191】

4-置換-1-ピペラジニルC2~6アルカノイル基(4位の置換基がC1~6アルカノイル基、フェニルC1~6アルキル基、4-ビフェニリルメチル基、フェニルC1~6アルコキシカルボニル基、フェニルカルバモイルメチル基、フェニルカルバモイル基又は2-ベンズオキサゾリル基であり、該フェニルC1~6アルキル基、フェニルC1~6アルコキシカルボニル基、フェニルカルバモイルメチル基及びフェニルカルバモイル基の各フェニル環上には、ハロゲン、ハロゲン置換もしくは未置換のC1~6アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換のC1~6アルコキシ基からなる群より選ばれた基が1~3個置換していてもよい)とは、例えば、1-ピペラジニルアセチル基、3-(1-ピペラジニル)プロパノイル基、4-(1-ピペラジニル)ブチリル基、4-(1-ピペラジニル)ペンタノイル基、5-(1-ピペラジニル)ペンタノイル基、6-(1-ピペ

ラジニル) ヘキサノイル基、4-メトキシカルボニル-1-ピペラジニルアセチル基、3-(4-メトキシカルボニル-1-ピペラジニル) プロピオニル基、3-(4-メトキシカルボニル-1-ピペラジニル) ブチリル基、4-(4-メトキシカルボニル-1-ピペラジニル) ブチリル基、5-(4-メトキシカルボニル-1-ピペラジニル) ペンタノイル基、6-(4-メトキシカルボニル-1-ピペラジニル) ヘキサノイル基、4-エトキシカルボニル-1-ピペラジニルアセチル基、3-(4-エトキシカルボニル-1-ピペラジニル) プロピオニル基、4-(4-エトキシカルボニル-1-ピペラジニル) ブチリル基、4-(4-エトキシカルボニル-1-ピペラジニル) ブチリル基、5-(4-エトキシカルボニル-1-ピペラジニル) ペンタノイル基、6-(4-エトキシカルボニル-1-ピペラジニル) ヘキサノイル基、4-tert-ブトキシカルボニル-1-ピペラジニルアセチル基、3-(4-tert-ブトキシカルボニル-1-ピペラジニル) プロピオニル基、3-(4-tert-ブトキシカルボニル-1-ピペラジニル) ブチリル基、4-(4-tert-ブトキシカルボニル-1-ピペラジニル) ブチリル基、5-(4-tert-ブトキシカルボニル-1-ピペラジニル) ペンタノイル基、6-(4-tert-ブトキシカルボニル-1-ピペラジニル) ヘキサノイル基、3-(4-ビフェニリルメトキシカルボニル-1-ピペラジニル) プロピオニル基、3-(4-ビフェニリルメトキシカルボニル-1-ピペラジニル) ブチリル基、4-(4-ビフェニリルメトキシカルボニル-1-ピペラジニル) ブチリル基、5-(4-ビフェニリルメトキシカルボニル-1-ピペラジニル) ペンタノイル基、6-(4-ビフェニリルメトキシカルボニル-1-ピペラジニル) ヘキサノイル基、3-(4-ベンジルオキシカルボニル-1-ピペラジニル) プロピオニル基、3-(4-ベンジルオキシカルボニル-1-ピペラジニル) ブチリル基、4-(4-ベンジルオキシカルボニル-1-ピペラジニル) ブチリル基、5-(4-ベンジルオキシカルボニル-1-ピペラジニル) ペンタノイル基、6-(4-ベンジルオキシカルボニル-1-ピペラジニル) ヘキサノイル基、3-(4-(2-フルオロベンジルオキシカルボニル)-1-ピペラジニル) プロピオニル基、3-(4-(2-フルオロベンジルオキシカルボニル)-1-ピペラジニル) ブチリル基、4-(4-(2-フルオロベン

ジロキシカルボニル) - 1-ピペラジニル) ブチリル基、5 - (4 - (2-フルオロベンジルオキシカルボニル) - 1-ピペラジニル) ペンタノイル基、6 - (4 - (4-フルオロベンジルオキシカルボニル) - 1-ピペラジニル) ヘキサノイル基、3 - (4 - (3-フルオロベンジルオキシカルボニル) - 1-ピペラジニル) ブチリル基、4 - (4 - (3-フルオロベンジルオキシカルボニル) - 1-ピペラジニル) ブチリル基、5 - (4 - (3-フルオロベンジルオキシカルボニル) - 1-ピペラジニル) ペンタノイル基、3 - (4 - (4-フルオロベンジルオキシカルボニル) - 1-ピペラジニル) ブチリル基、4 - (4 - (4-フルオロベンジルオキシカルボニル) - 1-ピペラジニル) ブチリル基、5 - (4 - (4-フルオロベンジルオキシカルボニル) - 1-ピペラジニル) ペンタノイル基、6 - (4 - (4-フルオロベンジルオキシカルボニル) - 1-ピペラジニル) ヘキサノイル基、2 - (4 - (2-クロロベンジルオキシカルボニル) - 1-ピペラジニル) プロピオニル基、3 - (4 - (2-クロロベンジルオキシカルボニル) - 1-ピペラジニル) ブチリル基、4 - (4 - (2-クロロベンジルオキシカルボニル) - 1-ピペラジニル) ブチリル基、5 - (4 - (2-クロロベンジルオキシカルボニル) - 1-ピペラジニル) ペンタノイル基、6 - (4 - (2-クロロベンジルオキシカルボニル) - 1-ピペラジニル) ヘキサノイル基、2 - (4 - (3-クロロベンジルオキシカルボニル) - 1-ピペラジニル) プロピオニル基、3 - (4 - (3-クロロベンジルオキシカルボニル) - 1-ピペラジニル) ブチリル基、4 - (4 - (3-クロロベンジルオキシカルボニル) - 1-ピペラジニル) ブチリル基、5 - (4 - (3-クロロベンジルオキシカルボニル) - 1-ピペラジニル) ペンタノイル基、6 - (3-クロロベンジルオキシカルボニル - 1-ピペラジニル) ヘキサノイル基、3 - (4 - (4-クロロベンジルオキシカルボニル) - 1-ピペラジニル) プロピオニル基、3 - (4 - (4-クロロベンジルオキシカルボニル) - 1-ピペラジニル) ブチリル基、4 - (4 - (4-クロロベンジルオキシカルボニル) - 1-ピペラジニル) ブチリル基、5 - (4 - (4-クロロベンジルオキシカルボニル) - 1-ピペラジニル) ペンタノイル基、6 - (4 - (4-クロロベンジルオキシカルボニル) - 1-ピペラジニル) ヘキサノイル基、3 - (4 - (2-トリフルオロメチルベンジルオキシ

カルボニル) - 1 - ピペラジニル) プロピオニル基、3 - (4 - (2 - トリフル  
オロメチルベンジルオキシカルボニル) - 1 - ピペラジニル) ブチリル基、4 -  
(4 - (2 - トリフルオロメチルベンジルオキシカルボニル) - 1 - ピペラジニ  
ル) ブチリル基、5 - (4 - (2 - トリフルオロメチルベンジルオキシカルボニ  
ル) - 1 - ピペラジニル) ペンタノイル基、6 - (4 - (4 - トリフルオロメチ  
ルベンジルオキシカルボニル) - 1 - ピペラジニル) ヘキサノイル基、3 - (4  
- (3 - トリフルオロメチルベンジルオキシカルボニル) - 1 - ピペラジニル)  
ブチリル基、4 - (4 - (3 - トリフルオロメチルベンジルオキシカルボニル)  
- 1 - ピペラジニル) ブチリル基、5 - (4 - (3 - トリフルオロメチルベンジ  
ルオキシカルボニル) - 1 - ピペラジニル) ペンタノイル基、3 - (4 - (4 -  
トリフルオロメチルベンジルオキシカルボニル) - 1 - ピペラジニル) ブチリル  
基、4 - (4 - (4 - トリフルオロメチルベンジルオキシカルボニル) - 1 - ピ  
ペラジニル) ブチリル基、5 - (4 - (4 - トリフルオロメチルベンジルオキシ  
カルボニル) - 1 - ピペラジニル) ペンタノイル基、6 - (4 - (4 - トリフル  
オロメチルベンジルオキシカルボニル) - 1 - ピペラジニル) ヘキサノイル基、  
3 - (4 - (2 - トリフルオロメトキシベンジルオキシカルボニル) - 1 - ピペ  
ラジニル) プロピオニル基、3 - (4 - (2 - トリフルオロメトキシベンジルオ  
キシカルボニル) - 1 - ピペラジニル) ブチリル基、4 - (4 - (2 - トリフル  
オロメトキシベンジルオキシカルボニル) - 1 - ピペラジニル) ブチリル基、5  
- (4 - (2 - トリフルオロメトキシベンジルオキシカルボニル) - 1 - ピペラ  
ジニル) ペンタノイル基、6 - (4 - (4 - トリフルオロメトキシベンジルオキ  
シカルボニル) - 1 - ピペラジニル) ヘキサノイル基、3 - (4 - (3 - トリフ  
ルオロメトキシベンジルオキシカルボニル) - 1 - ピペラジニル) ブチリル基、  
4 - (4 - (3 - トリフルオロメトキシベンジルオキシカルボニル) - 1 - ピペ  
ラジニル) ブチリル基、5 - (4 - (3 - トリフルオロメトキシベンジルオキシ  
カルボニル) - 1 - ピペラジニル) ペンタノイル基、3 - (4 - (4 - トリフル  
オロメトキシベンジルオキシカルボニル) - 1 - ピペラジニル) ブチリル基、4  
- (4 - (4 - トリフルオロメトキシベンジルオキシカルボニル) - 1 - ピペラ  
ジニル) ブチリル基、5 - (4 - (4 - トリフルオロメトキシベンジルオキシカ

ルボニル) - 1 - ピペラジニル) ペンタノイル基、6 - (4 - (4 - トリフルオロメトキシベンジルオキシカルボニル) - 1 - ピペラジニル) ヘキサノイル基、4 - フェニルカルバモイルメチル - 1 - ピペラジニルアセチル基、3 - (4 - フェニルカルバモイルメチル - 1 - ピペラジニル) プロピオニル基、4 - (4 - フルオロフェニルカルバモイルメチル) - 1 - ピペラジニルアセチル基、3 - (4 - (4 - フルオロフェニルカルバモイルメチル) - 1 - ピペラジニル) プロピオニル基、4 - (4 - クロロフェニルカルバモイルメチル) - 1 - ピペラジニルアセチル基、3 - (4 - (4 - クロロフェニルカルバモイルメチル) - 1 - ピペラジニル) プロピオニル基、4 - (4 - メチルフェニルカルバモイルメチル) - 1 - ピペラジニルアセチル基、3 - (4 - (4 - メチルフェニルカルバモイルメチル) - 1 - ピペラジニル) プロピオニル基、4 - (4 - メトキシフェニルカルバモイルメチル) - 1 - ピペラジニルアセチル基、3 - (4 - (4 - メトキシフェニルカルバモイルメチル) - 1 - ピペラジニル) プロピオニル基、3 - (4 - (4 - トリフルオロメチルフェニルカルバモイルメチル) - 1 - ピペラジニル) プロピオニル基、4 - (4 - トリフルオロメトキシフェニルカルバモイルメチル) - 1 - ピペラジニルアセチル基、3 - (4 - (4 - トリフルオロメトキシフェニルカルバモイルメチル) - 1 - ピペラジニル) プロピオニル基、4 - フェニルカルバモイル - 1 - ピペラジニルアセチル基、3 - (4 - フェニルカルバモイル - 1 - ピペラジニル) プロピオニル基、4 - (4 - フルオロフェニルカルバモイル) - 1 - ピペラジニルアセチル基、3 - (4 - (4 - フルオロフェニルカルバモイル) - 1 - ピペラジニル) プロピオニル基、4 - (4 - クロロフェニルカルバモイル) - 1 - ピペラジニルアセチル基、3 - (4 - (4 - クロロフェニルカルバモイル) - 1 - ピペラジニル) プロピオニル基、4 - (4 - メチルフェニルカルバモイル) - 1 - ピペラジニルアセチル基、3 - (4 - (4 - メチルフェニルカルバモイル) - 1 - ピペラジニル) プロピオニル基、4 - (4 - メトキシフェニルカルバモイル) - 1 - ピペラジニルアセチル基、3 - (4 - (4 - メトキシフェニルカルバモイル) - 1 - ピペラジニル) プロピオニル基、3 - (4 - (4 - トリフルオロメチルフェニルカルバモイル) - 1 - ピペラジニル) プロピオニル基、4 - (4 - トリフルオロメトキシフェニルカルバモイル) - 1 - ピペラジ

ニルアセチル基、3-(4-(4-トリフルオロメトキシフェニルカルバモイル)-1-ピペラジニル)プロピオニル基、4-(2-ベンゾオキサゾリル)-1-ピペラジニルアセチル基、3-(4-(2-ベンゾオキサゾリル)-1-ピペラジニル)プロピオニル基、4-(4-(2-ベンゾオキサゾリル)-1-ピペラジニル)ブチリル基、5-(4-(2-ベンゾオキサゾリル)-1-ピペラジニル)ペンタノイル基、6-(4-(2-ベンゾオキサゾリル)-1-ピペラジニル)ヘキサノイル基等が挙げられる。

### 【0192】

フェニルカルバモイル基（フェニル環上には、ハロゲン、ジメチルアミノ基、カルボキシ基、C1～6アルコキシカルボニル基、ハロゲン置換もしくは未置換のC1～6アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換のC1～6アルコキシ基、4-メチル-1-ピペラジニル基及びモルホリノ基からなる群より選ばれた基が少なくとも1～3個置換していてもよい）とは、例えば、フェニルカルバモイル基、2-フルオロフェニルカルバモイル基、3-フルオロフェニルカルバモイル基、4-フルオロフェニルカルバモイル基、2-クロロフェニルカルバモイル基、3-クロロフェニルカルバモイル基、4-クロロフェニルカルバモイル基、2-ブロモフェニルカルバモイル基、3-ブロモフェニルカルバモイル基、4-ブロモフェニルカルバモイル基、2-ヨードフェニルカルバモイル基、3-ヨードフェニルカルバモイル基、4-ヨードフェニルカルバモイル基、2,3-ジフルオロフェニルカルバモイル基、3,4-ジフルオロフェニルカルバモイル基、3,5-ジフルオロフェニルカルバモイル基、2,4-ジフルオロフェニルカルバモイル基、2,6-ジフルオロフェニルカルバモイル基、2,3-ジクロロフェニルカルバモイル基、3,4-ジクロロフェニルカルバモイル基、3,5-ジクロロフェニルカルバモイル基、2,4-ジクロロフェニルカルバモイル基、2,6-ジクロロフェニルカルバモイル基、3,4,5-トリフルオロフェニルカルバモイル基、3,4,5-トリクロロフェニルカルバモイル基、2,4,6-トリフルオロフェニルカルバモイル基、2,4,6-トリクロロフェニルカルバモイル基、2-メチルフェニルカルバモイル基、3-メチルフェニルカルバモイル基、4-メチルフェニルカルバモイル基、2-メチル-3-クロロフェニル

カルバモイル基、3-メチル-4-クロロフェニルカルバモイル基、2-クロロ-4-メチルフェニルカルバモイル基、2-メチル-3-フルオロフェニルカルバモイル基、2-トリフルオロメチルフェニルカルバモイル基、3-トリフルオロメチルフェニルカルバモイル基、4-トリフルオロメチルフェニルカルバモイル基、N-メチル-N-フェニルカルバモイル基、N-(2-フルオロフェニル)-N-メチルカルバモイル基、N-(3-フルオロフェニル)-N-メチルカルバモイル基、N-(4-フルオロフェニル)-N-メチルカルバモイル基、N-(2-クロロフェニル)-N-メチルカルバモイル基、N-(3-クロロフェニル)-N-メチルカルバモイル基、N-(4-クロロフェニル)-N-メチルカルバモイル基、N-(4-ブromoフェニル)-N-メチルカルバモイル基、N-(2-ヨードフェニル)-N-メチルカルバモイル基、N-(3-ヨードフェニル)-N-メチルカルバモイル基、N-(4-ヨードフェニル)-N-メチルカルバモイル基、N-(2,3-ジフルオロフェニル)-N-メチルカルバモイル基、N-(3,4-ジフルオロフェニル)-N-メチルカルバモイル基、N-(3,5-ジフルオロフェニル)-N-メチルカルバモイル基、N-(2,4-ジフルオロフェニル)-N-メチルカルバモイル基、N-(2,6-ジフルオロフェニル)-N-メチルカルバモイル基、N-(2,3-ジクロロフェニル)-N-メチルカルバモイル基、N-(3,4-ジクロロフェニル)-N-メチルカルバモイル基、N-(3,5-ジクロロフェニル)-N-メチルカルバモイル基、N-(2,4-ジクロロフェニル)-N-メチルカルバモイル基、N-(2,6-ジクロロフェニル)-N-メチルカルバモイル基、N-(3,4,5-トリフルオロフェニル)-N-メチルカルバモイル基、N-(3,4,5-トリクロロフェニル)-N-メチルカルバモイル基、N-(2,4,6-トリフルオロフェニル)-N-メチルカルバモイル基、N-(2,4,6-トリクロロフェニル)-N-メチルカルバモイル基、N-(2-メチルフェニル)-N-メチルカルバモイル基、N-(3-メチルフェニル)-N-メチルカルバモイル基、N-(4-メチルフェニル)-N-メチルカルバモイル基、N-(2-メチル-3-クロロフェニル)-N-メチルカルバモイル基、N-(3-メチル-4-クロロフェニル)-N-メチルカルバモイル基、N-(2-クロロ-4-メチルフェニル

）-N-メチルカルバモイル基、N-（2-メチル-3-フルオロフェニル）-N-メチルカルバモイル基、N-（2-トリフルオロメチルフェニル）-N-メチルカルバモイル基、N-（4-トリフルオロメチルフェニル）-N-メチルカルバモイル基、N-ベンジル-N-フェニルカルバモイル基、N-ベンジル-N-（2-フルオロフェニル）カルバモイル基、N-ベンジル-N-（3-フルオロフェニル）カルバモイル基、N-ベンジル-N-（4-フルオロフェニル）カルバモイル基、N-ベンジル-N-（2-クロロフェニル）カルバモイル基、N-ベンジル-N-（3-クロロフェニル）カルバモイル基、N-ベンジル-N-（4-クロロフェニル）カルバモイル基、N-ベンジル-N-（2-ブロモフェニル）カルバモイル基、N-ベンジル-N-（3-ブロモフェニル）カルバモイル基、N-ベンジル-N-（4-ブロモフェニル）カルバモイル基、N-ベンジル-N-（2-ヨードフェニル）カルバモイル基、N-ベンジル-N-（3-ヨードフェニル）カルバモイル基、N-ベンジル-N-（4-ヨードフェニル）カルバモイル基、N-ベンジル-N-（2, 3-ジフルオロフェニル）カルバモイル基、N-ベンジル-N-（3, 4-ジフルオロフェニル）カルバモイル基、N-ベンジル-N-（3, 5-ジフルオロフェニル）カルバモイル基、N-ベンジル-N-（2, 4-ジフルオロフェニル）カルバモイル基、N-ベンジル-N-（2, 6-ジフルオロフェニル）カルバモイル基、N-ベンジル-N-（2, 3-ジクロロフェニル）カルバモイル基、N-ベンジル-N-（3, 4-ジクロロフェニル）カルバモイル基、N-ベンジル-N-（3, 5-ジクロロフェニル）カルバモイル基、N-ベンジル-N-（2, 4-ジクロロフェニル）カルバモイル基、N-ベンジル-N-（2, 6-ジクロロフェニル）カルバモイル基、N-ベンジル-N-（3, 4, 5-トリフルオロフェニル）カルバモイル基、N-ベンジル-N-（3, 4, 5-トリクロロフェニル）カルバモイル基、N-ベンジル-N-（2, 4, 6-トリフルオロフェニル）カルバモイル基、N-ベンジル-N-（2, 4, 6-トリクロロフェニル）カルバモイル基、N-ベンジル-N-（2-メチルフェニル）カルバモイル基、N-ベンジル-N-（3-メチルフェニル）カルバモイル基、N-ベンジル-N-（4-メチルフェニル）カルバモイル基、N-ベンジル-N-（2-メチル-3-クロロフェニル）カルバモイル



基、N-ベンジル-N-(3-メチル-4-クロロフェニル)カルバモイル基、N-ベンジル-N-(2-クロロ-4-メチルフェニル)カルバモイル基、N-ベンジル-N-(2-メチル-3-フルオロフェニル)カルバモイル基、N-ベンジル-N-(2-トリフルオロメチルフェニル)カルバモイル基、N-ベンジル-N-(3-トリフルオロメチルフェニル)カルバモイル基、N-ベンジル-N-(4-トリフルオロメチルフェニル)カルバモイル基、2-ペンタフルオロエチルフェニルカルバモイル基、3-ペンタフルオロエチルフェニルカルバモイル基、4-ペンタフルオロエチルフェニルカルバモイル基、2-イソプロピルフェニルカルバモイル基、3-イソプロピルフェニルカルバモイル基、4-イソプロピルフェニルカルバモイル基、2-tert-ブチルフェニルカルバモイル基、3-tert-ブチルフェニルカルバモイル基、4-tert-ブチルフェニルカルバモイル基、2-sec-ブチルフェニルカルバモイル基、3-sec-ブチルフェニルカルバモイル基、4-sec-ブチルフェニルカルバモイル基、2-n-ヘプタフルオロプロピルフェニルカルバモイル基、3-n-ヘプタフルオロプロピルフェニルカルバモイル基、4-n-ヘプタフルオロプロピルフェニルカルバモイル基、4-ペンチルフェニルカルバモイル基、4-ヘキシルフェニルカルバモイル基、2-メトキシフェニルカルバモイル基、3-メトキシフェニルカルバモイル基、4-メトキシフェニルカルバモイル基、2-メトキシ-3-クロロフェニルカルバモイル基、2-フルオロ-3-メトキシフェニルカルバモイル基、2-フルオロ-4-メトキシフェニルカルバモイル基、2,6-ジメトキシフェニルカルバモイル基、2,3,4-トリフルオロフェニルカルバモイル基、2-トリフルオロメトキシフェニルカルバモイル基、3-トリフルオロメトキシフェニルカルバモイル基、4-トリフルオロメトキシフェニルカルバモイル基、2-ペンタフルオロエトキシフェニルカルバモイル基、3-ペンタフルオロエトキシフェニルカルバモイル基、4-ペンタフルオロエトキシフェニルカルバモイル基、2-イソプロポキシフェニルカルバモイル基、3-イソプロポキシフェニルカルバモイル基、4-イソプロポキシフェニルカルバモイル基、2-tert-ブトキシフェニルカルバモイル基、3-tert-ブトキシフェニルカルバモイル基、4-tert-ブトキシフェニルカルバモイル基、2-sec-ブ

トキシフェニルカルバモイル基、3-sec-ブトキシフェニルカルバモイル基、4-sec-ブトキシフェニルカルバモイル基、2-n-ヘプタフルオロプロポキシフェニルカルバモイル基、3-n-ヘプタフルオロプロポキシフェニルカルバモイル基、4-n-ヘプタフルオロプロポキシフェニルカルバモイル基、4-n-ペントキシフェニルカルバモイル基、4-n-ヘキシルオキシフェニルカルバモイル基、2-ジメチルアミノフェニルカルバモイル基、3-ジメチルアミノフェニルカルバモイル基、4-ジメチルアミノフェニルカルバモイル基、2-カルボキシフェニルカルバモイル基、3-カルボキシフェニルカルバモイル基、4-カルボキシフェニルカルバモイル基、2-メトキシカルボニルフェニルカルバモイル基、3-メトキシカルボニルフェニルカルバモイル基、4-メトキシカルボニルフェニルカルバモイル基、2-エトキシカルボニルフェニルカルバモイル基、3-エトキシカルボニルフェニルカルバモイル基、4-エトキシカルボニルフェニルカルバモイル基、2-プロポキシカルボニルフェニルカルバモイル基、3-プロポキシカルボニルフェニルカルバモイル基、4-プロポキシカルボニルフェニルカルバモイル基、2-(4-メチル-1-ピペラジニル)フェニルカルバモイル基、3-(4-メチル-1-ピペラジニル)フェニルカルバモイル基、4-(4-メチル-1-ピペラジニル)フェニルカルバモイル基、2-モルホリノフェニルカルバモイル基、3-モルホリノフェニルカルバモイル基、4-モルホリノフェニルカルバモイル基等を挙げることができる。

### 【0193】

ベンジルカルバモイル基（フェニル環上には、ハロゲン置換もしくは未置換のC1～6アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換のC1～6アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換していてもよい）とは、例えば、ベンジルカルバモイル基、2-メチルベンジルカルバモイル基、3-メチルベンジルカルバモイル基、4-メチルベンジルカルバモイル基、2-エチルベンジルカルバモイル基、3-エチルベンジルカルバモイル基、4-エチルベンジルカルバモイル基、2-イソプロピルベンジルカルバモイル基、3-イソプロピルベンジルカルバモイル基、4-イソプロピルベンジルカルバモイル基、4-メトキシベンジルカルバモイル基、2-エトキシベンジルカルバモイル基、3-エトキシ

シベンジルカルバモイル基、4-エトキシベンジルカルバモイル基、2-イソプロポキシベンジルカルバモイル基、3-イソプロポキシベンジルカルバモイル基、4-イソプロポキシベンジルカルバモイル基、4-トリフルオロメチルベンジルカルバモイル基、4-ペンタフルオロエチルベンジルカルバモイル基、4-n-ヘプタフルオロプロピルベンジルカルバモイル基、4-トリフルオロメトキシベンジルカルバモイル基、4-ペンタフルオロエトキシベンジルカルバモイル基、4-n-ヘプタフルオロプロポキシベンジルカルバモイル基等を挙げることができる。

## 【0194】

4位にtert-ブトキシカルボニル基、4-トリフルオロメチルベンジルオキシカルボニル基又は4-トリフルオロメチルベンジル基で置換された4-置換-1-ピペラジニルカルボニル基とは、例えば、4-tert-ブトキシカルボニル-1-ピペラジニルカルボニル基、4-(4-トリフルオロメチルベンジルオキシカルボニル)-1-ピペラジニルカルボニル基、4-(4-トリフルオロメチルベンジル)-1-ピペラジニルカルボニル基等を挙げることができる。

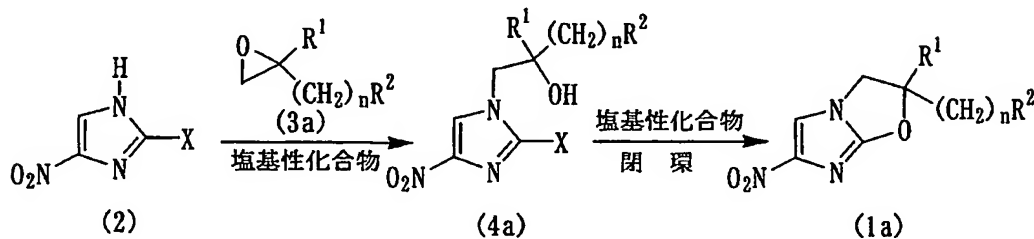
## 【0195】

本発明の化合物の製造方法を以下に示す。

## 【0196】

## 【化40】

反応工程式-1



## 【0197】

[式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>及びnは前記に同じ。Xはハロゲン原子又はニトロ基を示す。

]

反応工程式-1によれば、一般式(1)で表される本発明化合物は、塩基性化合物の存在下に、一般式(2)で表される4-ニトロイミダゾール化合物と一般式(3a)で表されるエポキシ化合物とを反応させて一般式(4a)で表される化合物を得、次いで得られた一般式(4a)で表される化合物を閉環させることにより製造される。

#### 【0198】

一般式(2)の化合物と一般式(3a)の化合物との使用割合は、通常前者に対して後者を等モル～5倍モル、好ましくは等モル～3倍モル、より好ましくは等モル～1.5倍モルとするのがよい。

#### 【0199】

塩基性化合物としては、公知のものを広く使用でき、例えば金属水素化物、金属アルコラート、水酸化物、炭酸塩、炭酸水素塩等の無機塩基性化合物、酢酸塩等の有機塩基性化合物等が挙げられる。

#### 【0200】

金属水素化物としては、具体的には、水素化ナトリウム、水素化カリウム等を例示できる。金属アルコラートとしては、具体的には、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムtert-ブトキシド等を例示できる。水酸化物としては、具体的には、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等を例示できる。炭酸塩としては、具体的には、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等を例示できる。炭酸水素塩としては、具体的には、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等を例示できる。無機塩基性化合物には、上記以外に、ナトリウムアミド等も含まれる。

#### 【0201】

酢酸塩としては、具体的には、酢酸ナトリウム、酢酸カリウム等を例示できる。上記以外の有機塩基性化合物としては、具体的には、トリエチルアミン、トリメチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、ジメチルアニリン、1-メチルピロリジン、N-メチルモルホリン、1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノネン-5(DBN)、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデセン-7(DBU)、1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン(DABC

○)等を例示できる。

#### 【0202】

斯かる塩基性化合物は、一般式(2)の化合物に対して、通常0.1~2倍モル、好ましくは0.1倍~等モル、より好ましくは0.1~0.5倍モル用いるのがよい。

#### 【0203】

一般式(2)の化合物と一般式(3a)の化合物との反応は、通常、適当な溶媒中で行われる。

#### 【0204】

溶媒としては、反応を阻害しない溶媒であれば公知のものを広く使用できる。このような溶媒としては、例えば、ジメチルホルムアミド(DMF)、ジメチルスルホキシド(DMSO)、アセトニトリル等の非プロトン性極性溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレン、テトラリン、流動パラフィン等の炭化水素系溶媒、エタノール、イソプロパノール、n-ブタノール、tert-ブタノール等のアルコール系溶媒、テトラヒドロフラン(THF)、ジオキサン、ジプロピルエーテル、ジエチルエーテル、ジグリム等のエーテル系溶媒、これらの混合溶媒等が挙げられる。これらの溶媒は、水が含まれていてもよい。

#### 【0205】

一般式(2)の化合物と一般式(3a)の化合物との反応は、例えば、一般式(2)の化合物を反応溶媒に溶解し、攪拌しながら氷冷下乃至は室温(30℃)で塩基性化合物を加え、室温~80℃で30分~1時間攪拌した後、一般式(3a)の化合物を加え、通常室温~100℃、好ましくは50~80℃で30分~24時間、好ましくは1~12時間、より好ましくは1~8時間攪拌を続けることにより行われる。

#### 【0206】

原料として用いられる化合物(2)は公知化合物である。化合物(3a)は、新規化合物を包含し、該化合物の製造方法については後述する。

#### 【0207】

斯くして得られた反応混合物を、例えば、冷却した後、濾過、濃縮、抽出等の

単離操作によって粗反応生成物を分離し、カラムクロマトグラフィー、再結晶等の通常の精製操作によって、一般式(4a)の化合物を反応混合物から単離精製することができる。

#### 【0208】

一般式(1)で表される本発明化合物は、一般式(4a)で表される化合物を閉環反応に供することにより製造される。閉環反応は、上記で得られた一般式(4a)で表される化合物を反応溶媒に溶解し、塩基性化合物を加えて攪拌することにより行われる。

#### 【0209】

反応溶媒及び塩基性化合物としては、上記一般式(2)の化合物と一般式(3a)の化合物との反応で用いられる反応溶媒及び塩基性化合物と同じものを使用できる。

#### 【0210】

塩基性化合物の使用量は、一般式(4a)の化合物に対して、通常等モル～過剰モル、好ましくは1～5倍モル、より好ましくは1～2倍モルである。

#### 【0211】

閉環反応の反応温度は、通常0～150℃、好ましくは室温～120℃、より好ましくは50～100℃である。反応時間は、通常30分～48時間、好ましくは1～24時間、より好ましくは1～12時間である。

#### 【0212】

斯くして得られた反応混合物を、例えば、冷却した後、濾過、濃縮、抽出等の単離操作によって粗反応生成物を分離し、カラムクロマトグラフィー、再結晶等の通常の精製操作によって、一般式(1)の化合物を反応混合物から単離精製することができる。

#### 【0213】

本発明では、一般式(2)の化合物と一般式(3a)の化合物との反応により生成する一般式(4a)の化合物を単離することなく、反応混合物をそのまま引き続き閉環反応に供することができる。例えば、一般式(2)の化合物と一般式(3a)の化合物とを室温～80℃で反応させた後、反応混合物に塩基性化合物

を添加し、50～100℃で更に攪拌を行うか、又は一般式(2)の化合物と一般式(3a)の化合物とを室温～80℃で反応させた後、反応混合物を濃縮し、残留物を高沸点溶媒に溶解し、得られる溶液に塩基性化合物を添加し、50～100℃で更に攪拌を行うことにより、一般式(1a)で表される目的化合物を製造することもできる。

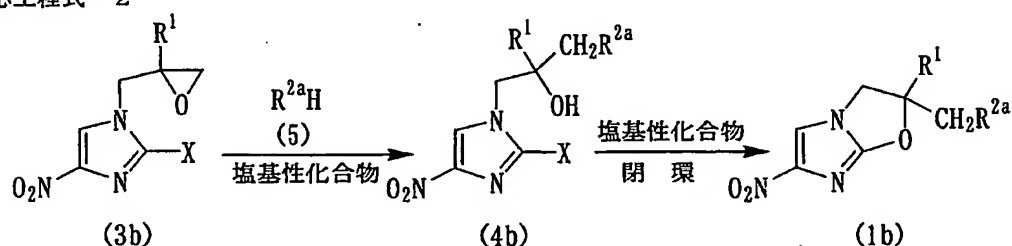
#### 【0214】

また、一般式(2)の化合物と一般式(3a)の化合物との反応において、塩基性化合物を化合物(2)に対して0.9～2倍モル用い、50～100℃で攪拌することにより、一般式(2)の化合物と一般式(3a)の化合物との反応を一挙に行い、一般式(1a)で表される目的化合物を製造することもできる。

#### 【0215】

#### 【化41】

反応工程式-2



#### 【0216】

[式中、 $\text{R}^1$ 及びXは前記に同じ。 $\text{R}^{2a}$ は、一般式(B)、(E)又は(F)で表される基を示す。]

反応工程式-2によれば、一般式(1b)で表される本発明化合物は、塩基性化合物の存在下に、一般式(3b)で表される化合物と一般式(5)で表される化合物又はその塩とを反応させて一般式(4b)で表される化合物を得、次いで得られた一般式(4b)で表される化合物を閉環させることにより製造される。

#### 【0217】

化合物(3b)は新規化合物であり、該化合物の製造方法については後述する(反応工程式-13)。また、 $\text{R}^{2a}$ が一般式(E)で表される基を示す化合物(5)は新規化合物を包含しており、該化合物の製造方法の一例を後記参考例182、参考例186～参考例188及び参考例192に示す。

## 【0218】

一般式(3b)の化合物と一般式(5)の化合物との使用割合は、通常前者に対して後者を少なくとも等モル、好ましくは等モル～5倍モル、より好ましくは等モル～2倍モルとするのがよい。

## 【0219】

一般式(3b)の化合物と一般式(5)の化合物との反応は、塩基性化合物の存在下、適当な溶媒中で行われる。

## 【0220】

塩基性化合物及び反応溶媒としては、上記一般式(2)の化合物と一般式(3a)の化合物との反応で用いられる塩基性化合物及び反応溶媒と同じものを使用できる。塩基性化合物の使用量は、一般式(3b)の化合物に対して、通常触媒量、好ましくは0.1倍～等モル、より好ましくは0.1～0.5倍モルである。

## 【0221】

R<sup>2a</sup>が一般式(B)又は(E)で表される基を示す化合物(5)の場合、化合物(5)と塩基性化合物とを用いる代わりに、該化合物(5)の塩を使用することができる。斯かる塩としては、化合物(5)のナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩が挙げられる。

## 【0222】

一般式(3b)の化合物と一般式(5)の化合物との反応は、通常室温～150℃、好ましくは室温～120℃、より好ましくは室温～80℃で行われる。反応時間は、通常10分～48時間、好ましくは10分～24時間、より好ましくは1～2時間である。

## 【0223】

斯くして得られた反応混合物を、例えば、冷却した後、濾過、濃縮、抽出等の単離操作によって粗反応生成物を分離し、カラムクロマトグラフィー、再結晶等の通常の精製操作によって、一般式(4b)の化合物を反応混合物から単離精製することができる。

## 【0224】



一般式 (1 b) で表される本発明化合物は、一般式 (4 b) で表される化合物を閉環反応に供することにより製造される。閉環反応は、上記で得られた一般式 (4 b) で表される化合物を反応溶媒に溶解し、塩基性化合物を加え、所定の温度にて攪拌することにより行われる。

#### 【0225】

反応溶媒及び塩基性化合物としては、上記一般式 (3 b) の化合物と一般式 (5) の化合物との反応で用いられる反応溶媒及び塩基性化合物と同じものを使用できる。

#### 【0226】

塩基性化合物の使用量は、一般式 (4 b) の化合物に対して、通常等モル～過剰モル、好ましくは等モル～5 倍モル、より好ましくは等モル～2 倍モルである。

#### 【0227】

閉環反応の反応温度は、通常 0～150℃、好ましくは室温～120℃、より好ましくは 50～100℃である。反応時間は、通常 10 分～48 時間、好ましくは 10 分～24 時間、より好ましくは 20 分～4 時間である。

#### 【0228】

斯くして得られた反応混合物を、例えば、冷却した後、濾過、濃縮、抽出等の単離操作によって粗反応生成物を分離し、カラムクロマトグラフィー、再結晶等の通常の精製操作によって、一般式 (1 b) の化合物を反応混合物から単離精製することができる。

#### 【0229】

本発明では、一般式 (3 b) の化合物と一般式 (5) の化合物との反応により生成する一般式 (4 b) の化合物を単離することなく、反応混合物をそのまま引き続き閉環反応に供することができ、斯くして目的とする一般式 (1 b) で表される本発明化合物を製造することもできる。

#### 【0230】

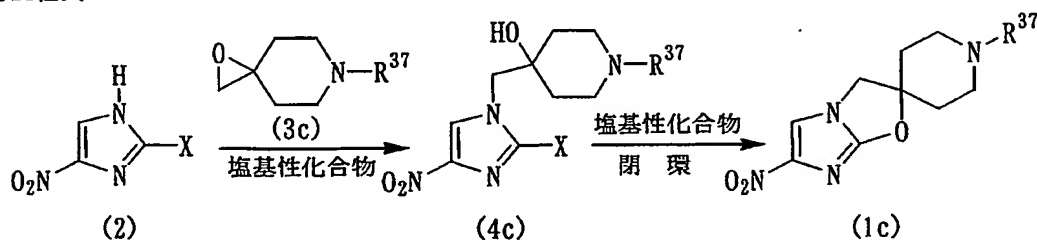
特に、R<sup>2a</sup>が一般式 (B) 又は (E) で表される基を示す化合物 (5) の場合、塩基性化合物を化合物 (5) に対して等モル～過剰モル使用し、50～100

℃で反応を行えば、中間体(4)が単離されずに、一般式(1b)の本発明化合物が一挙に製造される。R<sup>2a</sup>が一般式(B)又は(E)で表される基を示す化合物(5)のアルカリ金属塩(例えば、ナトリウム塩、カリウム塩)を用いた場合も同様である。

## 【0231】

## 【化42】

反応工程式-3



## 【0232】

[式中、R<sup>37</sup>及びXは前記に同じ。]

反応工程式-3によれば、一般式(1c)で表される本発明化合物は、塩基性化合物の存在下に、一般式(2)で表される化合物と一般式(3c)で表される化合物とを反応させて一般式(4c)で表される化合物を得、次いで得られた一般式(4c)で表される化合物を閉環させることにより製造される。

## 【0233】

化合物(3c)は新規化合物を包含しており、該化合物の製造方法については後述する(反応工程式-14)

一般式(2)の化合物と一般式(3c)の化合物との使用割合は、通常後者に対して前者を0.1~2倍モル、好ましくは0.1倍~等モル、より好ましくは0.1~0.5倍モルとするのがよい。

## 【0234】

一般式(2)の化合物と一般式(3c)の化合物との反応は、塩基性化合物の存在下、適当な溶媒中で行われる。

## 【0235】

塩基性化合物及び反応溶媒としては、上記一般式(2)の化合物と一般式(3a)の化合物との反応で用いられる塩基性化合物及び反応溶媒と同じものを使用

できる。塩基性化合物の使用量は、一般式(2)の化合物に対して、通常0.1倍モル～過剰モル、好ましくは1～5倍モル、より好ましくは1～2倍モルである。

#### 【0236】

一般式(2)の化合物と一般式(3c)の化合物との反応は、例えば、一般式(2)の化合物を反応溶媒に溶解し、攪拌しながら氷冷下乃至は室温(30℃)で塩基性化合物を加え、室温～80℃で30分～1時間攪拌した後、一般式(3c)の化合物を加え、通常室温～100℃、好ましくは50～80℃で30分～24時間、好ましくは1～12時間、より好ましくは1～8時間攪拌を続けることにより行われる。

#### 【0237】

斯くして得られた反応混合物を、例えば、冷却した後、濾過、濃縮、抽出等の単離操作によって粗反応生成物を分離し、カラムクロマトグラフィー、再結晶等の通常の精製操作によって、一般式(4c)の化合物を反応混合物から単離精製することができる。

#### 【0238】

一般式(1c)で表される本発明化合物は、一般式(4c)で表される化合物を閉環反応に供することにより製造される。閉環反応は、上記で得られた一般式(4c)で表される化合物を反応溶媒に溶解し、塩基性化合物を加え、所定の温度にて攪拌することにより行われる。

#### 【0239】

反応溶媒及び塩基性化合物としては、上記一般式(2)の化合物と一般式(3c)の化合物との反応で用いられる反応溶媒及び塩基性化合物と同じものを使用できる。

#### 【0240】

塩基性化合物の使用量は、一般式(4c)の化合物に対して、通常等モル～過剰モル、好ましくは1～5倍モル、より好ましくは1～2倍モルである。

#### 【0241】

閉環反応の反応温度は、通常0～150℃、好ましくは室温～120℃、より

好ましくは 50～100℃である。反応時間は、通常 30分～48時間、好ましくは 1～24時間、より好ましくは 1～12時間である。

#### 【0242】

斯くして得られた反応混合物を、例えば、冷却した後、濾過、濃縮、抽出等の単離操作によって粗反応生成物を分離し、カラムクロマトグラフィー、再結晶等の通常の精製操作によって、一般式 (1c) の化合物を反応混合物から単離精製することができる。

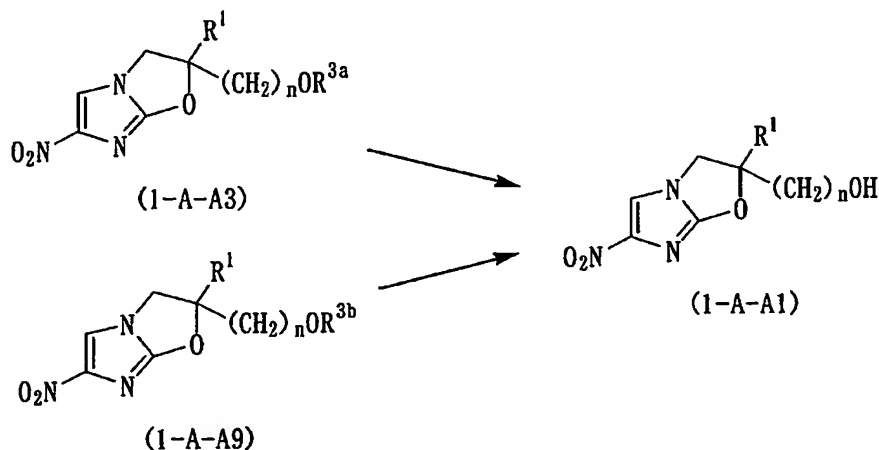
#### 【0243】

本発明では、一般式 (2) の化合物と一般式 (3c) の化合物との反応により生成する一般式 (4c) の化合物を単離することなく、反応混合物をそのまま引き続き閉環反応に供することができ、斯くして目的とする一般式 (1c) で表される本発明化合物を製造することもできる。

#### 【0244】

#### 【化 4 3】

反応工程式-4



#### 【0245】

[式中、 $R^1$ 及び $n$ は前記に同じ。 $R^{3a}$ はC1～6アルコキシ-C1～6アルキル基を示す。 $R^{3b}$ はC1～6アルカノイル基を示す。]

一般式 (1) において、 $R^2$ が一般式 (A) で表される基を示し、 $R^3$ が A1) の水素原子を示す化合物 (以下「化合物 (1-A-A1)」という) は、対応する  $R^3$ が A3) のC1～6アルコキシ-C1～6アルキル基を示す化合物 (以下「化合

物 (1-A-A3) 」という) 又は R<sup>3</sup>が A9) の C1~6 アルカノイル基を示す化合物 (以下「化合物 (1-A-A9) 」という) を加水分解することにより製造される。

#### 【0246】

化合物 (1-A-A3) の加水分解は、酸性条件下で行われる。例えば、化合物 (1-A-A3) を適当な溶媒に懸濁又は溶解した液に、酸を加え、0~120℃で攪拌することにより行われる。使用される溶媒は、例えば、水、メタノール、エタノール、イソプロパノール、エチレングリコール等のアルコール系溶媒、アセトニトリル、アセトン、トルエン、DMF、DMSO、酢酸、トリフルオロ酢酸、これらの混合溶媒等を挙げることができる。使用される酸は、例えばトリフルオロ酢酸、酢酸等の有機酸、塩酸、臭素酸、臭化水素酸、硫酸等の無機酸等を挙げることができる。トリフルオロ酢酸、酢酸等の有機酸は、それ自身反応溶媒としても使用できる。反応温度は、通常0~120℃、好ましくは室温~100℃、より好ましくは室温~80℃である。反応時間は、通常30分~24時間、好ましくは30分~12時間、より好ましくは1~8時間である。

#### 【0247】

化合物 (1-A-A9) の加水分解は、塩基性条件下で行われる。例えば、化合物 (1-A-A9) を適当な溶媒に懸濁又は溶解した液に、塩基を加え、0~120℃で攪拌することにより行われる。使用される溶媒は、例えば、水、メタノール、エタノール、イソプロパノール、エチレングリコール等のアルコール系溶媒、又はこれらの混合溶媒である。使用される塩基は、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等のアルカリ金属水酸化物、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸化物、酢酸ナトリウム等の酢酸塩等を挙げることができる。反応温度は、0~120℃、好ましくは室温~100℃、より好ましくは室温~80℃である。反応時間は、30分~24時間、好ましくは30分~12時間、より好ましくは1~8時間である。

#### 【0248】

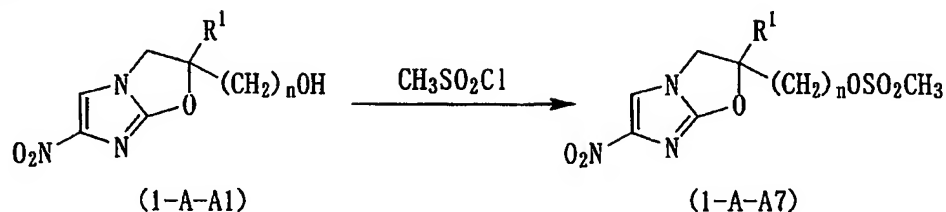
斯くして得られた反応混合物を、例えば、冷却した後、濾過、濃縮、抽出等の単離操作によって粗反応生成物を分離し、カラムクロマトグラフィー、再結晶等

の通常の精製操作によって、化合物 (1-A-A1) を反応混合物から単離精製することができる。

【0249】

【化44】

反応工程式-5



【0250】

[式中、 $R^1$ 及び $n$ は前記に同じ。]

一般式 (1) において、 $R^2$ が一般式 (A) で表される基を示し、 $R^3$ が A7) のメタンスルホニル基を示す化合物 (以下「化合物 (1-A-A7)」という) は、対応する  $R^3$ が A1) の水素原子を示す化合物 (化合物 (1-A-A1)) をメシル化することにより製造される。

【0251】

化合物 (1-A-A1) のメシル化には、一般に行われているアルコールのメシル化反応の反応条件を広く適用できる。例えば、化合物 (1-A-A1) を適当な溶媒に溶解し、この溶液に塩基性化合物の存在下、メタンスルホニルクロライドを加え、0～150℃で撹拌することによって化合物 (1-A-A7) を得ることができる。

【0252】

使用される溶媒としては、メシル化反応を阻害しない溶媒であれば全て使用できる。このような溶媒としては、例えば、塩化メチレン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素系溶媒、DMF、DMSO、アセトニトリル等の非プロトン性極性溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素系溶媒、テトラリン、流動パラフィン、シクロヘキサン等の炭化水素系溶媒、THF、ジオキサン、ジプロピルエーテル、ジエチルエーテル、ジグリム等のエーテル系溶媒、酢酸エチル、アセトン等、又はこれらの混合溶媒等が挙げられる。

## 【0253】

メタンスルホニルクロライドは、化合物（1-A-A1）に対して、通常等モル～過剰モル、好ましくは等モル～2倍モル、より好ましくは等モル～1.1倍モル使用すればよい。

## 【0254】

塩基性化合物としては、上記一般式（2）の化合物と一般式（3a）の化合物との反応で用いられる塩基性化合物と同じものを使用できる。

## 【0255】

塩基性化合物の使用量は、メタンスルホニルクロライドに対して、通常等モル～過剰モル、好ましくは1～5倍モル、より好ましくは1～2倍モルである。

## 【0256】

本メシル化反応では、4-ジメチルアミノピリジン、4-（1-ピロリジニル）ピリジン等を触媒として使用することもできる。

## 【0257】

反応温度は、通常0～150℃、好ましくは0～100℃、より好ましくは0～60℃である。反応時間は、通常30分～48時間、好ましくは1～24時間、より好ましくは1～4時間である。

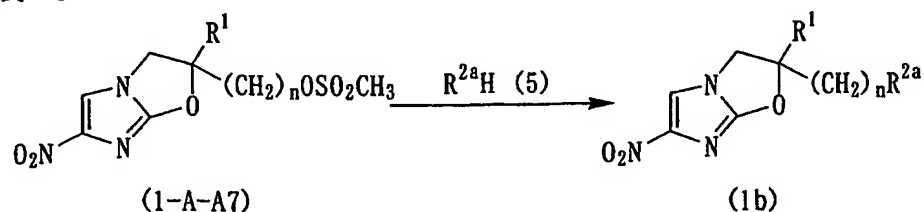
## 【0258】

斯くして得られた反応混合物を、例えば、冷却した後、濾過、濃縮、抽出等の単離操作によって粗反応生成物を分離し、カラムクロマトグラフィー、再結晶等の通常の精製操作によって、化合物（1-A-A7）を反応混合物から単離精製することができる。

## 【0259】

## 【化45】

反応工程式-6



## 【0260】

[式中、 $R^1$ 、 $R^{2a}$ 及び  $n$  は前記に同じ。]

一般式 (1) において、 $R^2$  が一般式 (B)、(E) 又は (F) で表される基を示す化合物 (以下「化合物 (1b)」という) は、 $R^2$  が一般式 (A) で表される基を示し、対応する  $R^3$  が A7) のメタンスルホニル基を示す化合物 (化合物 (1-A-A7)) と一般式 (5) で表される化合物とを反応させることによって製造される。

## 【0261】

化合物 (1-A-A7) と一般式 (5) で表される化合物との反応は、適当な溶媒中、塩基性化合物の存在下で行われる。

## 【0262】

使用される溶媒としては、本反応を阻害しない溶媒であれば全て使用できる。このような溶媒としては、例えば、水、DMF、DMSO、アセトニトリル等の非プロトン性極性溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレン、テトラリン、流動パラフィン、シクロヘキサン等の炭化水素系溶媒、エタノール、イソプロパノール、*n*-ブタノール、*tert*-ブタノール等のアルコール系溶媒、THF、ジオキサン、ジプロピルエーテル、ジエチルエーテル、ジグリム等のエーテル系溶媒、酢酸エチル、アセトン等、又はこれらの混合溶媒等が挙げられる。

## 【0263】

塩基性化合物としては、上記一般式 (2) の化合物と一般式 (3a) の化合物との反応で用いられる塩基性化合物と同じものを使用できる。

## 【0264】

塩基性化合物の使用量は、化合物 (1-A-A7) に対して、通常等モル～過剰モル、好ましくは 1～5 倍モル、より好ましくは 1～2 倍モルである。

## 【0265】

一般式 (5) で表される化合物は、化合物 (1-A-A7) に対して、通常等モル～過剰モル、好ましくは 0.9～2 倍モル、より好ましくは 0.9～1.5 倍モル使用すればよい。

## 【0266】



反応温度は、通常室温～150℃、好ましくは室温～100℃、より好ましくは60～100℃である。反応時間は、通常10分～24時間、好ましくは10分～12時間、より好ましくは20分～7時間である。

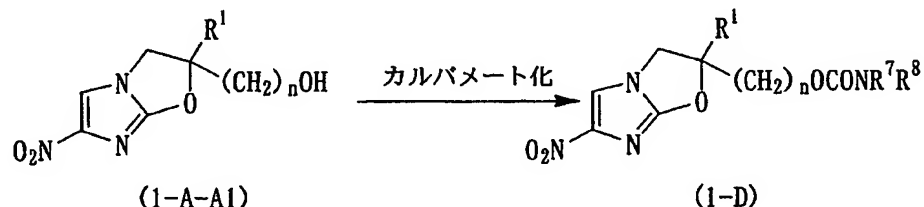
## 【0267】

斯くして得られた反応混合物を、例えば、冷却した後、濾過、濃縮、抽出等の単離操作によって粗反応生成物を分離し、カラムクロマトグラフィー、再結晶等の通常の精製操作によって、目的化合物を反応混合物から単離精製することができる。

## 【0268】

## 【化46】

反応工程式-7



## 【0269】

[式中、 $R^1$ 、 $n$ 、 $R^7$ 及び $R^8$ は前記に同じ。]

一般式(1)において、 $R^2$ が一般式(D)で表される基を示す化合物(以下「化合物(1-D)」という)は、 $R^2$ が一般式(A)で表される基を示し、 $R^3$ がA1の水素原子を示す化合物(化合物(1-A-A1))をカルバメート化することにより製造される。

## 【0270】

化合物(1-A-A1)のカルバメート化には、一般に行われているアルコールのカルバメート化反応の反応条件を広く適用できる。このような方法としては、例えば、①一般式  $R^7R^8NH$  (式中、 $R^7$ 及び $R^8$ は前記に同じ) で表されるアミン及びトリホスゲンを用いる方法、②一般式  $R^7R^8NH$  (式中、 $R^7$ 及び $R^8$ は前記に同じ) で表されるアミン及びカルボジイミダゾールを用いる反応、③イソシアナート化合物を用いる方法等が挙げられる。

## 【0271】

① アミン及びトリホスゲンを用いる方法:

一般式  $R^7R^8NH$  (式中、 $R^7$ 及び $R^8$ は前記に同じ) で表されるアミンにトリホスゲンを作用させると、一般式  $ClCONR^7R^8$  (式中、 $R^7$ 及び $R^8$ は前記に同じ) で表されるカルバミン酸クロライドが生成する。カルバミン酸クロライドは、単離してもよいが、一般的に不安定であるため、単離することなくそのまま次の工程で使用する。

【0272】

トリホスゲンの塩化メチレン溶液に冷却攪拌下、塩基性化合物及び上記アミンを加え、 $0\sim 30^{\circ}C$ で30分～4時間攪拌してカルバミン酸クロライドを発生させる。トリホスゲンの使用量は、アミンに対して、通常0.3～1.5倍モル、好ましくは0.3～0.6倍モル、より好ましくは0.3～0.4倍モルである。

【0273】

アミンとトリホスゲンとの反応において使用される塩基性化合物としては、例えば、トリエチルアミン、N-エチルジイソプロピルアミン、N-メチルモルホリン等が挙げられる。これらの塩基性化合物は、トリホスゲンに対して、通常3倍モル～過剰モル、好ましくは3～4.5倍モル、より好ましくは3～3.3倍モル用いる。

【0274】

反応温度は、通常 $0\sim 60^{\circ}C$ 、好ましくは $0^{\circ}C$ ～室温( $30^{\circ}C$ )であり、反応時間は、通常30分～8時間、好ましくは1～4時間、より好ましくは1～2時間である。

【0275】

斯くして得られるカルバミン酸クロライドの反応溶液は、そのまま使用できるが、不溶物を濾過して除き、濾液を濃縮した方がより有利である。

【0276】

次に、化合物(1-A-A1)を適当な反応溶媒に溶解し、上記で製造したカルバミン酸クロライドを氷冷攪拌下に加え、次いで塩化第一銅を加えた後、更に所定温度で所定時間攪拌することによって、化合物(1-D)を製造することができ

る。

#### 【0277】

ここで使用できる反応溶媒は、反応を阻害しない溶媒を広く使用できる。このような溶媒としては、例えば、DMF、DMSO、アセトニトリル等の非プロトン性極性溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレン、テトラリン、流動パラフィン等の炭化水素系溶媒、塩化メチレン、クロロホルム、ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素系溶媒、THF、ジオキサン、ジプロピルエーテル、ジエチルエーテル、ジグリム等のエーテル系溶媒、アセトン、酢酸エチル又は上記混合溶媒等を挙げることができる。

#### 【0278】

カルバミン酸クロライドは、化合物(1-A-A1)に対して、通常等モル～5倍モル、好ましくは等モル～3倍モル、より好ましくは等モル～2倍モル使用するのがよい。

#### 【0279】

また、塩化第一銅は、化合物(1-A-A1)に対して、通常0.1～5倍モル、好ましくは0.5～2倍モル、より好ましくは0.5倍モル～等モル使用すればよい。

#### 【0280】

反応温度は、通常0～60℃、好ましくは10～50℃、より好ましくは20～35℃である。反応時間は、通常30分～48時間、好ましくは1～30時間、より好ましくは2～24時間である。

#### 【0281】

②アミン及びカルボジイミダゾールを用いる反応:

一般式  $R^7R^8NH$  (式中、 $R^7$ 及び $R^8$ は前記に同じ) で表されるアミンを適当な反応溶媒に溶解し、これに氷冷攪拌下、1, 1'-カルボニルジイミダゾールを加え、所定温度で所定時間攪拌することにより、アミノカルボニルイミダゾール誘導体を得られる。

#### 【0282】

1, 1'-カルボニルジイミダゾールの使用量は、アミンに対して、通常0.

9～2倍モル、好ましくは等モル～1.5倍モル、より好ましくは等モル～1.2倍モルである。

#### 【0283】

使用される溶媒は、アセトニトリル等の非プロトン性極性溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレン、テトラリン、流動パラフィン等の炭化水素系溶媒、塩化メチレン、クロロホルム、ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素系溶媒、THF、ジオキサン、ジプロピルエーテル、ジエチルエーテル、ジグライム等のエーテル系溶媒、アセトン、酢酸エチル又は上記混合溶媒等を挙げることができる。

#### 【0284】

反応温度は、通常0～60℃、好ましくは0℃～室温（30℃）であり、反応時間は、通常30分～8時間、好ましくは1～4時間、より好ましくは1～2時間である。

#### 【0285】

次に、予め化合物（1-A-A1）を適当な溶媒に溶解し、これに上記で得られるアミノカルボニルイミダゾール誘導体を氷冷攪拌下に加え、更に塩化第一銅を加えて所定温度で所定時間攪拌することにより、化合物（1-D）を製造することができる。

#### 【0286】

ここで使用できる反応溶媒は、反応を阻害しない溶媒を広く使用できる。このような溶媒としては、例えば、DMF、DMSO、アセトニトリル等の非プロトン性極性溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレン、テトラリン、流動パラフィン等の炭化水素系溶媒、塩化メチレン、クロロホルム、ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素系溶媒、THF、ジオキサン、ジプロピルエーテル、ジエチルエーテル、ジグライム等のエーテル系溶媒、アセトン、酢酸エチル又は上記混合溶媒等を挙げることができる。

#### 【0287】

アミノカルボニルイミダゾール誘導体は、化合物（1-A-A1）に対して、通常等モル～5倍モル、好ましくは等モル～3倍モル、より好ましくは等モル～2倍モル使用するのがよい。

## 【0288】

また、塩化銅は、化合物(1-A-A1)に対して、通常0.9～5倍モル、好ましくは等モル～2倍モル、より好ましくは等モル～1.2倍モル使用すればよい。

## 【0289】

反応温度は、通常0～60℃、好ましくは10～50℃、より好ましくは20～35℃である。反応時間は、通常30分～48時間、好ましくは1～30時間、より好ましくは1～3時間である。

## 【0290】

## ③イソシアナートを用いる方法:

化合物(1-A-A1)を適当な反応溶媒に溶解し、これに氷冷攪拌下、イソシアネート類を加え、更に塩化第一銅を加えて、所定温度で所定時間攪拌してすることにより、R<sup>7</sup>又はR<sup>8</sup>が水素原子を示す化合物(1-D)を製造することができる。

## 【0291】

ここで使用できる反応溶媒は、反応を阻害しない溶媒を広く使用できる。このような溶媒としては、例えば、DMF、DMSO、アセトニトリル等の非プロトン性極性溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレン、テトラリン、流動パラフィン等の炭化水素系溶媒、塩化メチレン、クロロホルム、ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素系溶媒、THF、ジオキサン、ジプロピルエーテル、ジエチルエーテル、ジグライム等のエーテル系溶媒、アセトン、酢酸エチル又は上記混合溶媒等を挙げることができる。

## 【0292】

イソシアナート類は、化合物(1-A-A1)に対して、通常等モル～5倍モル、好ましくは等モル～3倍モル、より好ましくは等モル～2倍モル使用するのがよい。

## 【0293】

また、塩化第一銅は、化合物(1-A-A1)に対して、通常0.9～5倍モル、好ましくは等モル～2倍モル、より好ましくは等モル～1.2倍モル使用す

ばよい。

#### 【0294】

反応温度は、通常 0～60℃、好ましくは 10～50℃、より好ましくは 20～35℃である。反応時間は、通常 30分～48時間、好ましくは 1～30時間、より好ましくは 1～3時間である。

#### 【0295】

上記①、②又は③の方法で得られた反応混合物を、例えば、冷却した後、濾過、濃縮、抽出等の単離操作によって粗反応生成物を分離し、カラムクロマトグラフィー、再結晶等の通常の精製操作によって、化合物(1-D)を反応混合物から単離精製することができる。

#### 【0296】

一般式(1)の本発明化合物において、分子内に窒素原子を含む複素環を有し、該複素環上の窒素原子に *tert*-ブトキシカルボニル基が置換した化合物は、これを脱保護することにより、対応する複素環上の窒素原子に水素原子が置換した化合物に誘導することができる。

#### 【0297】

この方法では、例えば、脱保護すべき原料化合物を適当な反応溶媒に溶解し、酸を用いて加水分解することにより、目的化合物を得ることができる。

#### 【0298】

ここで使用できる反応溶媒は、反応を阻害しない溶媒を広く使用できる。このような溶媒としては、例えば、水、メタノール、エタノール等のアルコール系溶媒、DMSO、アセトニトリル等の非プロトン性極性溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレン、テトラリン、流動パラフィン等の炭化水素系溶媒、塩化メチレン、クロロホルム、ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素系溶媒、THF、ジオキサン、ジプロピルエーテル、ジエチルエーテル、ジグリム等のエーテル系溶媒、アセトン、酢酸エチル又は上記混合溶媒等を挙げることができる。

#### 【0299】

酸としては、例えば、塩酸、臭素酸、臭化水素酸等の無機酸、トリフルオロ酢酸、トリクロロ酢酸等の酢酸等の有機酸が挙げられ、中でもトリフルオロ酢酸が

有利に用いられる。

### 【0300】

これらの酸の使用量は、原料化合物に対して、通常等モル以上、好ましくは2～10倍モルであるが、これらの酸類は反応溶媒として大過剰に用いてもよい。反応温度は、通常室温～100℃であるが、用いる酸の種類によって適宜調節すればよい。トリフルオロ酢酸を用いる場合には、室温で充分である。反応時間は、通常1～24時間、好ましくは1～12時間である。

### 【0301】

斯くして得られた反応混合物を濃縮し、必要なら塩酸等の酸を加えて結晶化し、再結晶等で塩酸塩又はトリフルオロ酢酸塩の形態の目的化合物を単離することができる。

### 【0302】

脱保護された目的化合物は、上記のようにして単離することも可能であるが、単離することなく、トリエチルアミン等の塩基性化合物を加えて遊離形態の目的化合物に導き、これを次の反応に使用することができる。

### 【0303】

例えば、遊離形態の上記目的化合物に酸ハライド、酸無水物又は混合酸無水物を作用させることによって対応するアミド又はカルバメートを製造できる。遊離形態の上記目的化合物とスルホン酸クロライドとを反応させることにより、対応するスルホン酸アミドを製造できる。遊離形態の上記目的化合物をアミンを用いて尿素化することにより、対応する尿素を製造することができる。更に、アルデヒド類を用いる還元的アミノ化反応、又はアルキルハライドによるアルキル化反応を用いて、上記目的化合物のN-アルキル化体を製造することができる。

### 【0304】

一般式(1)の本発明化合物において、分子内に窒素原子を含む複素環を有し、該複素環上の窒素原子に水素原子が置換した化合物は、これをカルバメート化することにより、対応する複素環上の窒素原子に-COOR<sup>23</sup>基(R<sup>23</sup>は前記に同じ)が置換した化合物に誘導することができる。

### 【0305】

カルバメート化方法としては、例えば、①各種のハロゲン化ギ酸エステルを用いる方法、②アルコールにカルボニルジイミダゾールを作用させて得られる活性中間体を用いる方法等が挙げられる。

#### 【0306】

①ハロゲン化ギ酸エステルを用いる方法：

原料化合物を、反応溶媒中、塩基性化合物の存在下に、ハロゲン化ギ酸エステルを反応させることにより、目的化合物を製造できる。

#### 【0307】

ここで使用できる反応溶媒は、反応を阻害しない溶媒を広く使用できる。このような溶媒としては、例えば、DMSO、アセトニトリル等の非プロトン性極性溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレン、テトラリン、流動パラフィン等の炭化水素系溶媒、塩化メチレン、クロロホルム、ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素系溶媒、THF、ジオキサン、ジプロピルエーテル、ジエチルエーテル、ジグライム等のエーテル系溶媒、アセトン、酢酸エチル又は上記混合溶媒等を挙げることができる。

#### 【0308】

塩基性化合物としては、公知のものを広く使用でき、例えば、水酸化物、炭酸塩、炭酸水素塩等の無機塩基性化合物、酢酸塩等の有機塩基性化合物等が挙げられる。

#### 【0309】

水酸化物としては、具体的には、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化セシウム、水酸化リチウム等を例示できる。炭酸塩としては、具体的には、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸リチウム等を例示できる。炭酸水素塩としては、具体的には、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素セシウム、炭酸水素リチウム等を例示できる。

#### 【0310】

酢酸塩としては、具体的には、酢酸ナトリウム、酢酸カリウム等を例示できる。上記以外の有機塩基性化合物としては、具体的には、トリエチルアミン、トリメチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、ジメチルアニリン、1



ーメチルピロリジン、N-メチルモルホリン、DBN、DBU、DABCO等を例示できる。

#### 【0311】

斯かる塩基性化合物は、原料化合物に対して、通常等モル～4倍モル、好ましくは1～1.5倍モル、より好ましくは1～1.1倍モル用いるのがよい。

#### 【0312】

ハロゲン化ぎ酸エステルは、原料化合物に対して、通常等モル～過剰モル、好ましくは等モル～1.5倍モル、より好ましくは等モル～1.1倍モル使用するのがよい。

#### 【0313】

反応温度は、通常0～100℃、好ましくは0～60℃、より好ましくは10～30℃である。反応時間は、通常30分～12時間、好ましくは1～6時間、より好ましくは1～2時間である。

#### 【0314】

②活性中間体を用いる方法：

適当な溶媒中、一般式  $\text{ROH}$  (Rは前記に同じ) で表されるアルコールと1, 1'-カルボニルジイミダゾールとを反応させて活性中間体を得(第一工程)、次いで得られる活性中間体に原料化合物を反応させる(第二工程)ことにより、目的化合物を製造できる。

#### 【0315】

ここで使用できる反応溶媒は、反応を阻害しない溶媒を広く使用できる。このような溶媒としては、例えば、DMF、DMSO、アセトニトリル等の非プロトン性極性溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレン、テトラリン、流動パラフィン等の炭化水素系溶媒、塩化メチレン、クロロホルム、ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素系溶媒、THF、ジオキサン、ジプロピルエーテル、ジエチルエーテル、ジグリム等のエーテル系溶媒、アセトン、酢酸エチル又は上記混合溶媒等を挙げることができる。

#### 【0316】

1, 1'-カルボニルジイミダゾールは、上記一般式で表されるアルコールに

対して、通常等モル～過剰モル、好ましくは等モル～1.5倍モル、より好ましくは等モル～1.1倍モル使用するのがよい。

#### 【0317】

第一工程の反応温度は、通常0～100℃、好ましくは0～60℃、より好ましくは10～30℃である。また、反応時間は、通常30分～12時間、好ましくは1～6時間、より好ましくは1～2時間である。

#### 【0318】

活性中間体は、原料化合物に対して、通常等モル～過剰モル、好ましくは等モル～1.5倍モル、より好ましくは等モル～1.1倍モル使用するのがよい。

#### 【0319】

第二工程の反応温度は、通常0～100℃、好ましくは0～60℃、より好ましくは10～30℃である。また、反応時間は、通常30分～12時間、好ましくは1～6時間、より好ましくは1～2時間である。

#### 【0320】

上記①又は②の方法で得られた反応混合物を、例えば、冷却した後、濾過、濃縮、抽出等の単離操作によって粗反応生成物を分離し、カラムクロマトグラフィー、再結晶等の通常の精製操作によって、カルバメート化された目的化合物を反応混合物から単離精製することができる。

#### 【0321】

一般式(1)の本発明化合物において、分子内に窒素原子を含む複素環を有し、該複素環上の窒素原子に $R^{28}R^{29}NCO-$  ( $R^{28}$ 及び $R^{29}$ は前記に同じ)基が置換した化合物は、対応する複素環上の窒素原子に水素原子が置換した化合物を尿素化することにより製造される。

#### 【0322】

この尿素化反応には、例えば、①一般式 $R^{28}R^{29}NH$  (式中、 $R$ は前記に同じ)で表されるアミン及びトリホスゲンを用いる方法、②一般式 $R^{28}R^{29}NH$  (式中、 $R^{28}$ 及び $R^{29}$ は前記に同じ)で表されるアミン及びカルボニルジイミダゾールを用いる反応、③イソシアナート化合物を用いる方法等を適用できる。

#### 【0323】

これら①、②及び③の反応は、例えば、上記化合物（1-A-A1）のカルバメート化で述べた①、②及び③の反応と同様の反応条件下で行われる。

#### 【0324】

上記①、②又は③の方法で得られた反応混合物を、例えば、冷却した後、濾過、濃縮、抽出等の単離操作によって粗反応生成物を分離し、カラムクロマトグラフィ、再結晶等の通常の精製操作によって、目的化合物を反応混合物から単離精製することができる。

#### 【0325】

一般式（1）の本発明化合物において、分子内に窒素原子を含む複素環を有し、該複素環上の窒素原子に $R^{38}CO-$ （ $R^{38}$ は、C1～6アルキル基、フェニルC1～5アルキル基（フェニル環上には、ハロゲン、ハロゲン置換もしくは未置換のC1～6アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換のC1～6アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換していてもよい）、フェニル環上にハロゲンが置換していてもよいフェノキシC1～6アルキル基、フェニル環上にハロゲンが置換していてもよいフェニルチオC1～6アルキル基、フェニル基（フェニル環上には、ハロゲン、ハロゲン置換もしくは未置換のC1～6アルキル基、ハロゲン置換もしくは未置換のC1～6アルコキシ基及びC1～6アルキルアミノ基からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換していてもよい）、4-ビフェニル基、2-ピリジル基、3-ピリジル基、4-ピリジル基又はフェニル環上にハロゲンが置換していてもよいスチリル基を示す）基が置換した化合物は、対応する複素環上の窒素原子に水素原子が置換した化合物に、一般式 $R^{38}COX^1$ （ $R^{38}$ は前記に同じであり、 $X^1$ はハロゲン原子を示す）で表される酸ハロゲン化物を反応させることにより製造される。

#### 【0326】

この反応は、塩基性化合物の存在下、適当な溶媒中で行われる。

#### 【0327】

ここで使用できる溶媒は、反応を阻害しない溶媒を広く使用できる。このような溶媒としては、例えば、水、メタノール、エタノール、イソプロパノール等のアルコール系溶媒、DMSO、アセトニトリル等の非プロトン性極性溶媒、ベン

ゼン、トルエン、キシレン、テトラリン、流動パラフィン等の炭化水素系溶媒、塩化メチレン、クロロホルム、ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素系溶媒、THF、ジオキサン、ジプロピルエーテル、ジエチルエーテル、ジグライム等のエーテル系溶媒、アセトン、酢酸エチル又は上記混合溶媒等を挙げることができる。

### 【0328】

塩基性化合物としては、上記一般式(2)の化合物と一般式(3a)の化合物との反応で用いられる塩基性化合物と同じものを使用できる。

### 【0329】

塩基性化合物は、原料化合物に対して、通常等モル～4倍モル、好ましくは1～1.5倍モル、より好ましくは1～1.1倍モル用いるのがよい。

### 【0330】

酸ハロゲン化物は、原料化合物に対して、通常等モル～過剰モル、好ましくは等モル～1.5倍モル、より好ましくは等モル～1.1倍モル使用するのがよい。

### 【0331】

この反応の反応温度は、通常0～120℃、好ましくは0～80℃、より好ましくは0～50℃である。また、反応時間は、通常30分～12時間、好ましくは1～6時間、より好ましくは1～2時間である。

### 【0332】

上記反応において、一般式 $R^{38}COX^1$  ( $R^{38}$ 及び $X^1$ は前記に同じ)で表される酸ハロゲン化物に代えて、一般式 $(R^{38}CO)_2O$  ( $R^{38}$ は前記に同じ)で表される酸無水物又は一般式 $R^{38}CO-O-COOR^{38'}$  ( $R^{38}$ は前記に同じであり、 $R^{38'}$ はtert-ブチル基を示す)で表される混合酸無水物を用いることもできる。

### 【0333】

上記の方法で得られた反応混合物を、例えば、冷却した後、濾過、濃縮、抽出等の単離操作によって粗反応生成物を分離し、カラムクロマトグラフィー、再結晶等の通常の精製操作によって、目的化合物を反応混合物から単離精製すること

ができる。

#### 【0334】

一般式(1)の本発明化合物において、分子内に窒素原子を含む複素環を有し、該複素環上の窒素原子に $R^{39}SO_2-$  ( $R^{39}$ は塩素原子又はメチル基が置換してもよいフェニル基を示す)基が置換した化合物は、対応する複素環上の窒素原子に水素原子が置換した化合物に、一般式 $RSO_2X^1$  ( $R$ 及び $X^1$ は前記に同じ)で表されるスルホン酸ハライドを反応させることにより製造される。

#### 【0335】

この反応は、上記した分子内に窒素原子を含む複素環を有し、該複素環上の窒素原子に水素原子が置換した化合物と酸ハロゲン化物との反応と同様の反応条件下に行われる。

#### 【0336】

上記の方法で得られた反応混合物を、例えば、冷却した後、濾過、濃縮、抽出等の単離操作によって粗反応生成物を分離し、カラムクロマトグラフィー、再結晶等の通常の精製操作によって、目的化合物を反応混合物から単離精製することができる。

#### 【0337】

一般式(1)の本発明化合物において、分子内に窒素原子を含む複素環を有し、該複素環上の窒素原子に $R^{40}CH_2-$  ( $R^{40}$ は、フェニル基(フェニル環上には、ハロゲン、シアノ基、ハロゲン置換もしくは未置換のC1~6アルキル基、シクロヘキシル基、ジメチルアミノ基、C1~6アルコキシカルボニル基、フェノキシ基、フェニルC1~6アルキル基、スチリル基、3-ピリジル基、1-イミダゾリル基、ハロゲン置換もしくは未置換のC1~6アルコキシ基及び1-ピペリジノ基からなる群より選ばれた少なくとも1種が置換していてもよい)、4-ビフェニリル基(フェニル環上には、ハロゲン、シアノ基、ハロゲン置換もしくは未置換のC1~6アルキル基、ハロゲン置換もしくは未置換のC1~6アルコキシ基及びジメチルアミノ基からなる群より選ばれた少なくとも1種が置換していてもよい)、1-ナフチル基、2-ナフチル基、2-フリル基又は2-チエニル基を示す。)基が置換した化合物は、対応する複素環上の窒素原子に水素原

子が置換した化合物を、還元的アルキル化反応に付すことにより製造される。

#### 【0338】

この還元的アルキル化反応は、例えば、適当な溶媒中、還元剤の存在下、原料化合物に、一般式  $R^{40}CHO$  ( $R^{40}$ は前記に同じ) で表されるアルデヒドを反応させることにより行われる。

#### 【0339】

ここで使用できる溶媒は、反応を阻害しない溶媒を広く使用できる。このような溶媒としては、例えば、水、メタノール、エタノール等のアルコール系溶媒、又はこれらの混合溶媒等を挙げることができる。

#### 【0340】

還元剤としては、例えば、シアノトリヒドロホウ酸ナトリウム、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム等が挙げられる。

#### 【0341】

還元剤は、原料化合物に対して、通常 0.9～5 倍モル、好ましくは等モル～3 倍モル、より好ましくは等モル～1.5 倍モル用いるのがよい。

#### 【0342】

上記アルデヒドは、原料化合物に対して、通常等モル～5 倍モル、好ましくは等モル～3 倍モル、より好ましくは等モル～1.5 倍モル使用するのがよい。

#### 【0343】

この反応の反応温度は、通常 0～60℃、好ましくは 10～50℃、より好ましくは 20～35℃である。また、反応時間は、通常 30 分～48 時間、好ましくは 1～30 時間、より好ましくは 1～8 時間である。

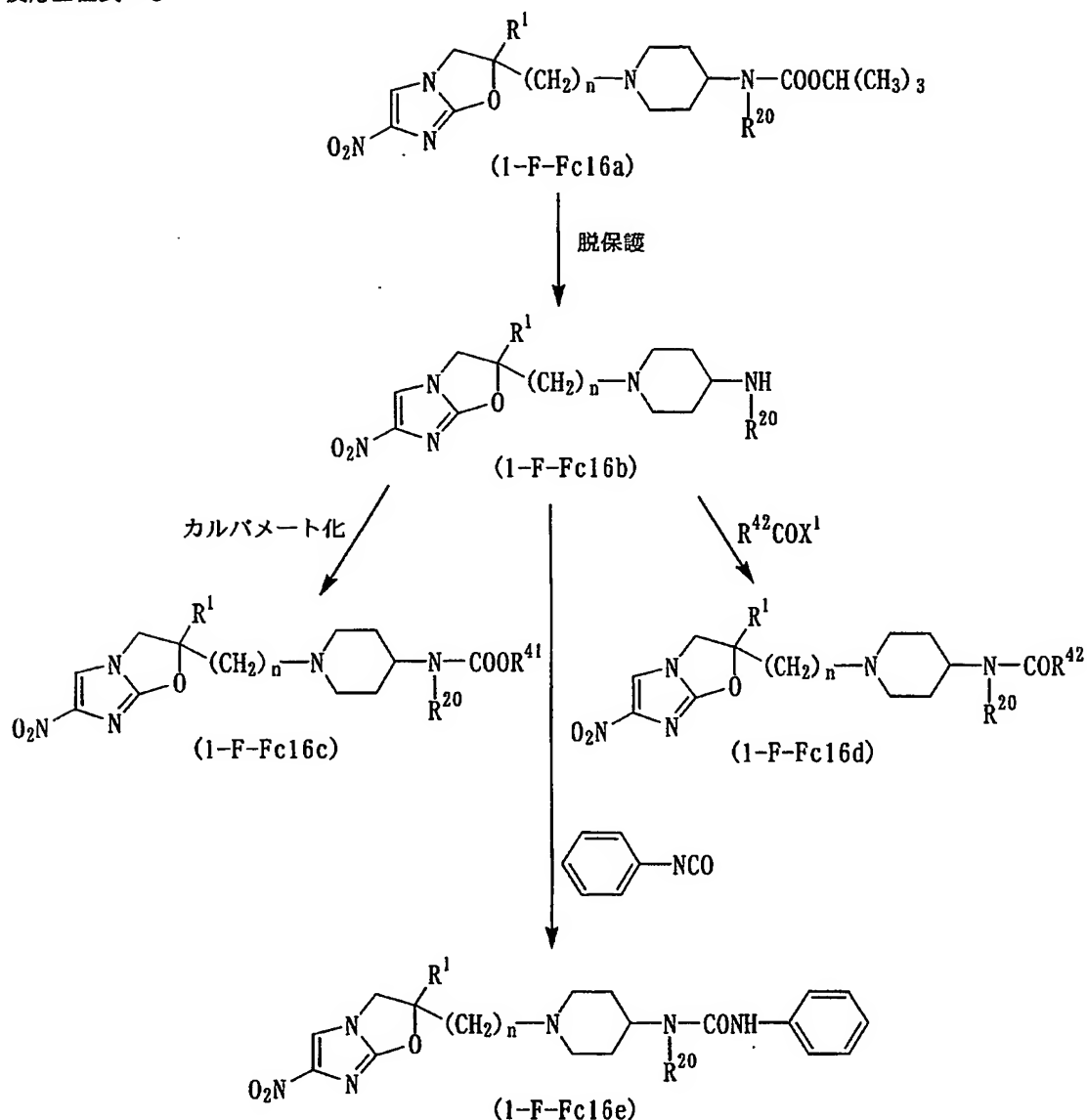
#### 【0344】

上記の方法で得られた反応混合物を、例えば、冷却した後、濾過、濃縮、抽出等の単離操作によって粗反応生成物を分離し、カラムクロマトグラフィー、再結晶等の通常の精製操作によって、目的化合物を反応混合物から単離精製することができる。

#### 【0345】

## 【化 47】

反応工程式-8



## 【0346】

[式中、 $\text{R}^1$ 及び $n$ は前記に同じ。 $\text{R}^{20}$ は、(Fca1)、(Fca2)、(Fca3)又は(Fca4)で示される基を示す。 $\text{R}^{41}$ は、C1～6アルキル基又はフェニルC1～6アルキル基（フェニル環上には、ハロゲン、ハロゲン置換もしくは未置換のC1～6アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換のC1～6アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換していてもよい）を示す。 $\text{R}^{42}$ は、C1～5アルキル基、ハロゲンが置換していてもよいベンジル基又はフェニル基（フェ

ニル環上には、ハロゲン、ハロゲン置換もしくは未置換のC1～6アルキル基及びハロゲン置換もしくは未置換のC1～6アルコキシ基からなる群より選ばれた基の少なくとも1種が置換していてもよい)を示す。]

化合物(1-F-Fc16b)は、化合物(1-F-Fc16a)を脱保護することにより製造される。

#### 【0347】

この方法では、例えば、脱保護すべき原料化合物を適当な反応溶媒に溶解し、酸を用いて加水分解することにより、目的化合物を得ることができる。

#### 【0348】

ここで使用できる反応溶媒は、反応を阻害しない溶媒を広く使用できる。このような溶媒としては、例えば、水、メタノール、エタノール等のアルコール系溶媒、DMSO、アセトニトリル等の非プロトン性極性溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレン、テトラリン、流動パラフィン等の炭化水素系溶媒、塩化メチレン、クロロホルム、ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素系溶媒、THF、ジオキサン、ジプロピルエーテル、ジエチルエーテル、ジグリム等のエーテル系溶媒、アセトン、酢酸エチル又は上記混合溶媒等を挙げることができる。

#### 【0349】

酸としては、例えば、塩酸、臭素酸等の無機酸、トリフルオロ酢酸、トリクロロ酢酸等の酢酸等の有機酸が挙げられ、中でもトリフルオロ酢酸が有利に用いられる。

#### 【0350】

これらの酸の使用量は、原料化合物に対して、通常等モル以上、好ましくは2～10倍モルであるが、これらの酸類は反応溶媒として大過剰に用いてもよい。反応温度は、通常室温～100℃であるが、用いる酸の種類によって適宜調節すればよい。トリフルオロ酢酸を用いる場合には、室温で充分である。反応時間は、通常1～24時間、好ましくは1～12時間である。

#### 【0351】

斯くして得られた反応混合物を濃縮し、必要なら塩酸等の酸を加えて結晶化し、再結晶等で塩酸塩又はトリフルオロ酢酸塩の形態の目的化合物を単離すること



ができる。

### 【0352】

化合物 (1-F-Fc16c) は、化合物 (1-F-Fc16b) をカルバメート化することにより製造される。

### 【0353】

化合物 (1-F-Fc16a) を脱保護して得られる化合物 (1-F-Fc16b) は、単離することも可能であるが、単離することなく、トリエチルアミン等の塩基性化合物を加えて遊離形態の目的化合物に導き、該化合物に一般式  $R^{41}OCO X^1$  ( $R^{41}$  及び  $X^1$  は前記に同じ) で表されるハロゲン化ぎ酸エステルを反応させることにより、化合物 (1-F-Fc16c) を製造することができる。この反応は、前記した分子内に窒素原子を含む複素環を有し、該複素環上の窒素原子に水素原子が置換した化合物をカルバメート化する方法のうち①の方法 (ハロゲン化ぎ酸エステルを用いる方法) と同様の反応条件下で行われる。

### 【0354】

化合物 (1-F-Fc16d) は、化合物 (1-F-Fc16b) に、酸ハライドを反応させることにより製造される。

### 【0355】

酸ハライドとしては、例えば、一般式  $R^{42}CO X^1$  ( $R^{42}$  及び  $X^1$  は前記に同じ) で表される酸ハロゲン化物が挙げられる。

### 【0356】

この反応は、塩基性化合物の存在下、適当な溶媒中で行われる。

### 【0357】

ここで使用できる溶媒は、反応を阻害しない溶媒を広く使用できる。このような溶媒としては、例えば、水、メタノール、エタノール、イソプロパノール等のアルコール系溶媒、DMSO、アセトニトリル等の非プロトン性極性溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレン、テトラリン、流動パラフィン等の炭化水素系溶媒、塩化メチレン、クロロホルム、ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素系溶媒、THF、ジオキサン、ジプロピルエーテル、ジエチルエーテル、ジグライム等のエーテル系溶媒、アセトン、酢酸エチル又は上記混合溶媒等を挙げることができ

る。

#### 【0358】

塩基性化合物としては、上記一般式(2)の化合物と一般式(3a)の化合物との反応で用いられる塩基性化合物と同じものを使用できる。

#### 【0359】

塩基性化合物は、原料化合物に対して、通常等モル～4倍モル、好ましくは1～1.5倍モル、より好ましくは1～1.1倍モル用いるのがよい。

#### 【0360】

酸ハロゲン化物は、原料化合物に対して、通常等モル～過剰モル、好ましくは等モル～1.5倍モル、より好ましくは等モル～1.1倍モル使用するのがよい。

#### 【0361】

この反応の反応温度は、通常0～120℃、好ましくは0～80℃、より好ましくは0～50℃である。また、反応時間は、通常30分～12時間、好ましくは1～6時間、より好ましくは1～2時間である。

#### 【0362】

上記の方法で得られた反応混合物を、例えば、冷却した後、濾過、濃縮、抽出等の単離操作によって粗反応生成物を分離し、カラムクロマトグラフィー、再結晶等の通常の精製操作によって、目的化合物を反応混合物から単離精製することができる。

#### 【0363】

化合物(1-F-Fc16e)は、化合物(1-F-Fc16b)に、フェニルイソシアネートを反応させることにより製造される。

#### 【0364】

この反応は、例えば、上記化合物(1-A-A1)のカルバメート化で述べた③の反応と同様の反応条件に従い行われる。

#### 【0365】

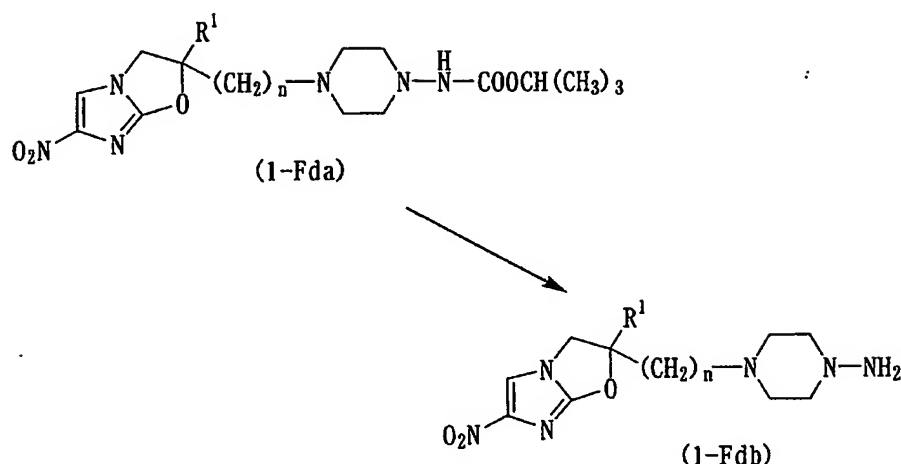
斯くして得られた反応混合物を、例えば、冷却した後、濾過、濃縮、抽出等の単離操作によって粗反応生成物を分離し、カラムクロマトグラフィー、再結晶等

の通常の精製操作によって、目的化合物を反応混合物から単離精製することができる。

【0366】

【化48】

反応工程式-9



【0367】

[式中、R¹及びnは前記に同じ。]

化合物(1-Fdb)は、化合物(1-Fda)を脱保護することにより製造される。具体的には、例えば、化合物(1-Fda)を適当な反応溶媒に溶解し、酸を用いて加水分解することにより、化合物(1-Fdb)を得ることができる。

【0368】

ここで使用できる反応溶媒は、反応を阻害しない溶媒を広く使用できる。このような溶媒としては、例えば、水、メタノール、エタノール等のアルコール系溶媒、DMSO、アセトニトリル等の非プロトン性極性溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレン、テトラリン、流動パラフィン等の炭化水素系溶媒、塩化メチレン、クロロホルム、ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素系溶媒、THF、ジオキサン、ジプロピルエーテル、ジエチルエーテル、ジグリム等のエーテル系溶媒、アセトン、酢酸エチル又は上記混合溶媒等を挙げることができる。

【0369】

酸としては、例えば、塩酸、臭素酸等の無機酸、トリフルオロ酢酸、トリクロロ酢酸等の酢酸等の有機酸が挙げられ、中でもトリフルオロ酢酸が有利に用いら

れる。

### 【0370】

これらの酸の使用量は、化合物 (1-Fda) に対して、通常等モル以上、好ましくは 2～10 倍モルであるが、これらの酸類は反応溶媒として大過剰に用いてもよい。反応温度は、通常室温～100℃であるが、用いる酸の種類によって適宜調節すればよい。トリフルオロ酢酸を用いる場合には、室温で充分である。反応時間は、通常 1～24 時間、好ましくは 1～12 時間である。

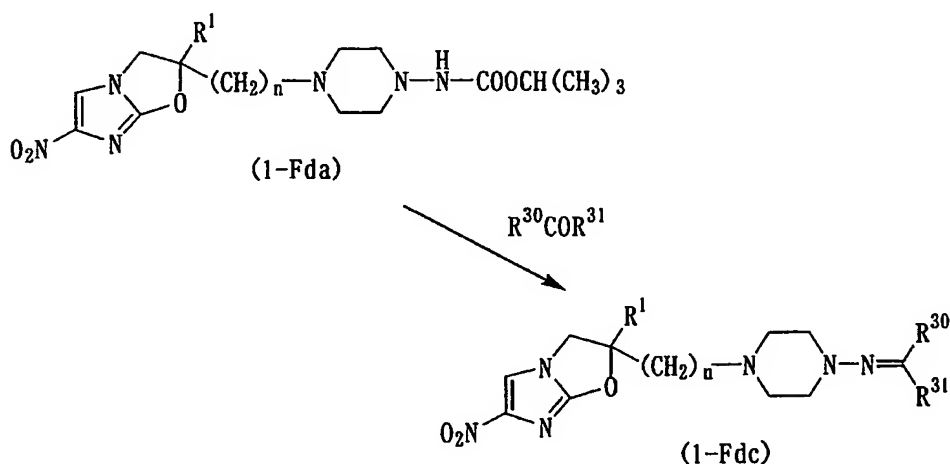
### 【0371】

斯くして得られた反応混合物を濃縮し、必要なら塩酸等の酸を加えて結晶化し、再結晶等で塩酸塩又はトリフルオロ酢酸塩の形態の化合物 (1-Fdb) を単離することができる。

### 【0372】

#### 【化49】

反応工程式-10



### 【0373】

[式中、R<sup>1</sup>、n、R<sup>30</sup>及びR<sup>31</sup>は前記に同じ。]

化合物 (1-Fdc) は、化合物 (1-Fda) に、一般式 R<sup>30</sup>COR<sup>31</sup> (R<sup>30</sup>及びR<sup>31</sup>は前記に同じ) で表されるアルデヒド又はケトンと反応させることにより製造される。

### 【0374】

この反応は、酸の存在下、適当な溶媒中で行われる。

#### 【0375】

ここで使用できる反応溶媒は、反応を阻害しない溶媒を広く使用できる。このような溶媒としては、例えば、水、メタノール、エタノール等のアルコール系溶媒、DMSO、アセトニトリル等の非プロトン性極性溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレン、テトラリン、流動パラフィン等の炭化水素系溶媒、塩化メチレン、クロロホルム、ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素系溶媒、THF、ジオキサン、ジプロピルエーテル、ジエチルエーテル、ジグライム等のエーテル系溶媒、アセトン、酢酸エチル又は上記混合溶媒等を挙げることができる。

#### 【0376】

酸としては、例えば、塩酸、臭素酸等の無機酸、トリフルオロ酢酸、トリクロロ酢酸等の酢酸等の有機酸が挙げられ、中でもトリフルオロ酢酸が有利に用いられる。

#### 【0377】

これらの酸の使用量は、化合物(1-Fda)に対して、通常0.5倍モル以上、好ましくは0.5~1.5倍モルであるが、これらの酸類は反応溶媒として大過剰に用いてもよい。

#### 【0378】

アルデヒド又はケトンの使用量は、化合物(1-Fda)に対して、通常0.9~3倍モル、好ましくは1~1.5倍モル、より好ましくは1~1.3倍モルである。

#### 【0379】

反応温度は、通常室温~100℃であるが、用いる酸の種類によって適宜調節すればよい。反応時間は、通常1~12時間、好ましくは1~3時間である。

#### 【0380】

斯くして得られた反応混合物を濃縮し、必要なら塩酸等の酸を加えて結晶化し、再結晶等で塩酸塩又はトリフルオロ酢酸塩の形態の化合物(1-Fdc)を単離することができる。

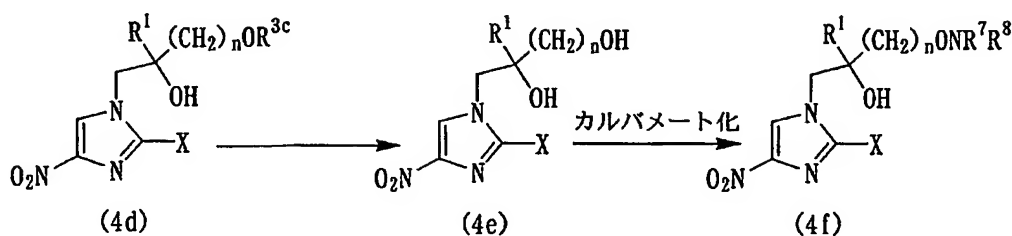
#### 【0381】

次に、本発明化合物を製造するための出発原料及び中間体の製造方法につき説明する。

## 【0382】

## 【化50】

反応工程式-11



## 【0383】

[式中、R<sup>1</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、X及びnは前記に同じ。R<sup>3c</sup>はC1～6アルコキシ-C1～6アルキル基、C1～6アルカノイル基又はp-ニトロベンゾイル基を示す。]

化合物(4d)から化合物(4e)に導く反応は、例えば、反応工程式-4における化合物(1-A-A3)又は化合物(1-A-A9)から化合物(1-A-A1)に導く反応と同様の反応条件下にて行われる。例えば、R<sup>3c</sup>がC1～6アルコキシ-C1～6アルキル基を示す化合物(4d)の場合には、化合物(1-A-A3)から化合物(1-A-A1)に導く反応と同様の反応条件下にて行うのがよく、R<sup>3c</sup>がC1～6アルカノイル基又はp-ニトロベンゾイル基を示す化合物(4d)の場合には、化合物(1-A-A9)から化合物(1-A-A1)に導く反応と同様の反応条件下にて行うのがよい。

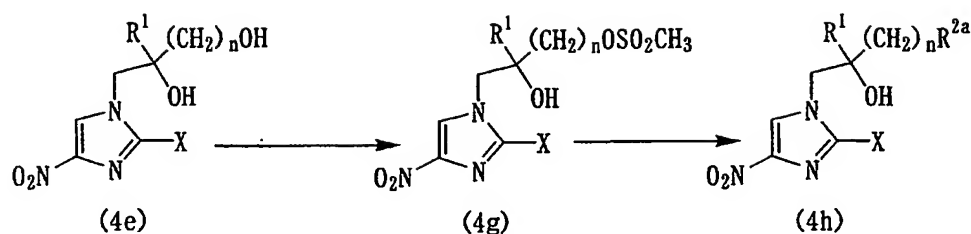
## 【0384】

化合物(4e)から化合物(4f)に導く反応は、例えば、反応工程式-7における化合物(1-A-A1)から化合物(1-D)に導く反応と同様の反応条件下にて行われる。

## 【0385】

## 【化 5 1】

反応工程式-12



## 【0386】

[式中、 $R^1$ 、 $R^{2a}$ 、 $X$ 及び $n$ は前記に同じ。]

化合物(4e)から化合物(4g)に導く反応は、例えば、反応工程式-5における化合物(1-A-A1)から化合物(1-A-A7)に導く反応と同様の反応条件下にて行われる。

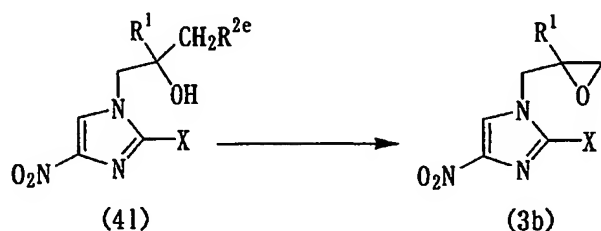
## 【0387】

化合物(4g)から化合物(4h)に導く反応は、例えば、反応工程式-6における化合物(1-A-A7)から化合物(1b)に導く反応と同様の反応条件下にて行われる。

## 【0388】

## 【化 5 2】

反応工程式-13



## 【0389】

[式中、 $R^1$ 及び $X$ は前記に同じ。 $R^{2e}$ はハロゲン原子、メタンスルホニルオキシ基又はp-トルエンスルホニルオキシ基を示す。]

化合物(4i)から化合物(3b)に導く反応は、適当な溶媒中、塩基性化合物の存在下で行われる。

## 【0390】

ここで使用できる溶媒は、反応を阻害しない溶媒を広く使用できる。このような溶媒としては、例えば、DMSO、アセトニトリル等の非プロトン性極性溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレン、テトラリン、流動パラフィン等の炭化水素系溶媒、塩化メチレン、クロロホルム、ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素系溶媒、THF、ジオキサン、ジプロピルエーテル、ジエチルエーテル、ジグリム等のエーテル系溶媒、アセトン、酢酸エチル又は上記混合溶媒等を挙げることができる。

## 【0391】

塩基性化合物としては、上記一般式(2)の化合物と一般式(3a)の化合物との反応で用いられる塩基性化合物と同じものを使用できる。

## 【0392】

塩基性化合物は、化合物(41)に対して、通常等モル～過剰モル、好ましくは1～5倍モル、より好ましくは1～2倍モル用いるのがよい。

## 【0393】

この反応の反応温度は、通常0～150℃、好ましくは0～100℃、より好ましくは0～60℃である。また、反応時間は、通常30分～48時間、好ましくは1～24時間、より好ましくは1～4時間である。

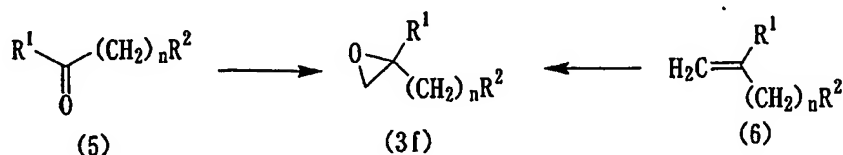
## 【0394】

上記の方法で得られた反応混合物を、例えば、冷却した後、濾過、濃縮、抽出等の単離操作によって粗反応生成物を分離し、カラムクロマトグラフィー、再結晶等の通常の精製操作によって、化合物(3b)を反応混合物から単離精製することができる。

## 【0395】

## 【化53】

反応工程式-14





## 【0396】

[式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 及び $n$ は前記に同じ。]

化合物(5)から化合物(3f)に導く反応は、例えば、適当な溶媒中、塩基性化合物の存在下に、化合物(5)をトリメチルスルホキソニウムヨージドで処理することにより行われる。

## 【0397】

ここで使用できる溶媒は、反応を阻害しない溶媒を広く使用できる。このような溶媒としては、例えば、DMSO、アセトニトリル等の非プロトン性極性溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレン、テトラリン、流動パラフィン等の炭化水素系溶媒、THF、ジオキサン、ジプロピルエーテル、ジエチルエーテル、ジグライム等のエーテル系溶媒又は上記混合溶媒等を挙げることができる。

## 【0398】

塩基性化合物としては、水素化ナトリウム、ナトリウムアミド、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム $tert$ -ブトキシド等の金属アルコール等挙げることができる。

## 【0399】

これらの塩基性化合物は、化合物(5)に対して、通常等モル～過剰モル、好ましくは1～3倍モル、より好ましくは1～1.5倍モル用いるのがよい。

## 【0400】

また、トリメチルスルホキソニウムヨージドは、化合物(5)に対して、通常等モル～過剰モル、好ましくは1～3倍モル、より好ましくは1～1.5倍モル用いるのがよい。

## 【0401】

この反応の反応温度は、通常0～80℃、好ましくは10～50℃、より好ましくは20～35℃である。また、反応時間は、通常1～24時間、好ましくは1～12時間、より好ましくは1～4時間である。

## 【0402】

上記の方法で得られた反応混合物を、例えば、冷却した後、濾過、濃縮、抽出等の単離操作によって粗反応生成物を分離し、カラムクロマトグラフィー、再結

晶等の通常の精製操作によって、化合物 (3 f) を反応混合物から単離精製することができる。

#### 【0403】

化合物 (6) から化合物 (3 f) に導く反応は、例えば、適当な溶媒中、化合物 (6) を過酸化物で処理することにより行われる。

#### 【0404】

ここで使用できる反応溶媒は、反応を阻害しない溶媒を広く使用できる。このような溶媒としては、例えば、水、メタノール、エタノール等のアルコール系溶媒、DMF、DMSO、アセトニトリル等の非プロトン性極性溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレン、テトラリン、流動パラフィン、シクロヘキサン等の炭化水素系溶媒、塩化メチレン、クロロホルム、ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素系溶媒、THF、ジオキサン、ジプロピルエーテル、ジエチルエーテル、ジグリム等のエーテル系溶媒、又は上記混合溶媒等を挙げることができる。

#### 【0405】

過酸化物としては、例えば、メタクロロ過安息抗酸 (mCPBA)、過安息香酸、過酢酸、過酸化水素等が挙げられる。

#### 【0406】

これら過酸化物は、化合物 (6) に対して、通常等モル～2倍モル、好ましくは等モル～1.5倍モル、より好ましくは等モル～1.3倍モル使用すればよい。

#### 【0407】

この反応の反応温度は、通常0～80℃、好ましくは0～50℃、より好ましくは20～35℃である。また、反応時間は、通常10分～24時間、好ましくは1～12時間、より好ましくは1～8時間である。

#### 【0408】

上記の方法で得られた反応混合物を、例えば、冷却した後、濾過、濃縮、抽出等の単離操作によって粗反応生成物を分離し、カラムクロマトグラフィー、再結晶等の通常の精製操作によって、化合物 (3 f) を反応混合物から単離精製することができる。

## 【0409】

光学活性な化合物 (3f) は、例えば、化合物 (6) から次のようにして製造される。

## 【0410】

光学活性な化合物 (3f) は、上記化合物 (6) から化合物 (3f) に導く反応において過酸化物に代えてクメンヒドロパーオキシド又は *tert*-ブチルヒドロペルオキシドを用い、触媒として  $\text{Ti}(\text{O-iso-C}_3\text{H}_7)_4$  及び光学活性な酒石酸ジエチル (D又はL-体) の共存下に酸化する、いわゆるシャープレス酸化によって製造できる。

## 【0411】

この反応に使用される溶媒としては、本反応を阻害しない溶媒を広く使用できる。このような溶媒としては、例えば、アセトニトリル等の非プロトン性極性溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレン、テトラリン、流動パラフィン、シクロヘキサン等の炭化水素系溶媒、塩化メチレン、クロロホルム、ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素系溶媒、THF、ジオキサン、ジプロピルエーテル、ジエチルエーテル、ジグライム等のエーテル系溶媒、又はこれらの混合溶媒等を挙げることができる。

## 【0412】

クメンヒドロパーオキシド又は *tert*-ブチルヒドロペルオキシドは、化合物 (6) に対して、通常等モル～2倍モル、好ましくは等モル～1.5倍モル、より好ましくは0.1倍～等モル使用すればよい。

## 【0413】

$\text{Ti}(\text{O-iso-C}_3\text{H}_7)_4$  は、化合物 (6) に対して、通常0.1～2倍モル、好ましくは0.1～1.5倍モル、より好ましくは0.1倍モル～等モル使用すればよい。

## 【0414】

光学活性な酒石酸ジエチル (D又はL-体) は、化合物 (6) に対して、通常等モル～2倍モル、好ましくは等モル～1.5倍モル、より好ましくは等モル～1.3倍モル使用すればよい。

## 【0415】

この反応の反応温度は、通常 $-50\sim 30^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $-20\sim 20^{\circ}\text{C}$ 、より好ましくは $-20\sim 5^{\circ}\text{C}$ である。また、反応時間は、通常 $1\sim 48$ 時間、好ましくは $4\sim 24$ 時間、より好ましくは $4\sim 12$ 時間である。

## 【0416】

化合物(5)又は化合物(6)において、 $\text{R}^1$ 及び $-(\text{CH}_2)_n\text{R}^{2a}$ が、隣接する炭素原子と共に窒素原子を介して互いに結合してピペリジン環を形成している場合には、上記と同様にして、化合物(3f)において、 $\text{R}^1$ 及び $-(\text{CH}_2)_n\text{R}^{2a}$ が、隣接する炭素原子と共に窒素原子を介して互いに結合してピペリジン環を形成している化合物(化合物(3c))に導くことができる。

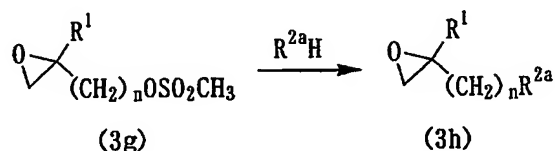
## 【0417】

上記の方法で得られた反応混合物を、例えば、冷却した後、濾過、濃縮、抽出等の単離操作によって粗反応生成物を分離し、カラムクロマトグラフィー、再結晶等の通常の精製操作によって、光学活性な化合物(3f)を反応混合物から単離精製することができる。

## 【0418】

## 【化54】

反応工程式-15



## 【0419】

[式中、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^{2a}$ 及び $n$ は前記に同じ。]

化合物(3g)から化合物(3h)に導く反応は、例えば、反応工程式-6における化合物(1-A-A7)から化合物(1b)に導く反応と同様の反応条件下にて行われる。

## 【0420】

本発明化合物は、医薬的に許容される塩を包含する。斯かる塩としては、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、硝酸塩、硫酸塩、リン酸塩等の無機酸塩、メタンスル

ホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、酢酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、リンゴ酸塩、乳酸塩等の有機酸塩等が挙げられる。

#### 【0421】

次に、本発明化合物を有効成分として含有する医療製剤について説明する。

#### 【0422】

上記医療製剤は、本発明化合物を通常の医療製剤の形態に製剤したものであって、通常使用される充填剤、増量剤、結合剤、付湿剤、崩壊剤、表面活性剤、滑沢剤等の希釈剤あるいは賦形剤を用いて調製される。

#### 【0423】

このような医療製剤としては、治療目的に応じて種々の形態の中から選択でき、その代表的なものとして錠剤、丸剤、散剤、液剤、懸濁剤、乳剤、顆粒剤、カプセル剤、坐剤、注射剤（液剤、懸濁剤等）等が挙げられる。

#### 【0424】

錠剤の形態に成形する際に用いられる担体としては、公知のものを広く使用でき、例えば、乳糖、白糖、塩化ナトリウム、ブドウ糖、尿素、デンプン、炭酸カルシウム、カオリン、結晶セルロース等の賦形剤、水、エタノール、プロパノール、単シロップ、ブドウ糖液、デンプン液、ゼラチン溶液、カルボキシメチルセルロース、セラック、メチルセルロース、リン酸カリウム、ポリビニルピロリドン等の結合剤、乾燥デンプン、アルギン酸ナトリウム、寒天末、ラミナラン末、炭酸水素ナトリウム、炭酸カルシウム、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル類、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸モノグリセリド、デンプン、乳糖等の崩壊剤、白糖、ステアリン、カカオバター、水素添加油等の崩壊抑制剤、第4級アンモニウム塩基、ラウリル硫酸ナトリウム等の吸収促進剤、グリセリン、デンプン等の保湿剤、デンプン、乳糖、カオリン、ベントナイト、コロイド状ケイ酸等の吸着剤、精製タルク、ステアリン酸塩、ホウ酸末、ポリエチレングリコール等の滑沢剤等が挙げられる。

#### 【0425】

更に、錠剤は、必要に応じて通常の錠皮を施した錠剤、例えば、糖衣剤、ゼラチン被包錠、腸溶被錠、フィルムコーティング錠あるいは二重錠、多層錠とする

ことができる。

#### 【0426】

丸剤の形態に成形する際に用いられる担体としては、公知のものを広く使用でき、例えば、ブドウ糖、乳糖、デンプン、カカオ脂、硬化植物油、カオリン、タルク等の賦形剤、アラビアゴム末、トラガント末、ゼラチン、エタノール等の結合剤、ラミナラン、寒天等の崩壊剤等が挙げられる。

#### 【0427】

坐剤の形態に成形する際に用いられる担体としては、公知のものを広く使用でき、例えば、ポリエチレングリコール、カカオ脂、高級アルコール、高級アルコールのエステル類、ゼラチン、半合成グリセライド等が挙げられる。

#### 【0428】

注射剤として調製される場合は、液剤、乳剤及び懸濁剤は殺菌され、かつ血液と等張であるのが好ましい。これらの液剤、乳剤及び懸濁剤の形態に成形する際に用いられる希釈剤としては、公知のものを広く用いられているものを使用することができ、例えば、水、エタノール、プロピレングリコール、エトキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシエチレンソルベタン脂肪酸エステル類等が挙げられる。なお、この場合、等張性の溶液を調製するのに十分な量の食塩、ブドウ糖あるいはグリセリンを医薬製剤中に含有させてもよく、また通常の溶解補助剤、緩衝剤、無痛化剤等を、更に必要に応じて着色剤、保存剤、香料、風味剤、甘味剤等や他の医薬品を含有させてもよい。

#### 【0429】

医療製剤中に含有される本発明化合物の量は、特に限定されず広い範囲内から適宜選択することができるが、通常、医療製剤中に本発明化合物を1～70重量%含有させるのが好ましい。

#### 【0430】

本発明に係る医療製剤の投与方法としては特に制限はなく、各種製剤形態、患者の年齢、性別、疾患の状態、その他の条件に応じた方法で投与される。例えば、錠剤、丸剤、液剤、懸濁剤、乳剤、顆粒剤及びカプセル剤の場合には経口投与

される。また、注射剤の場合には、単独であるいはブドウ糖、アミノ酸等の通常の補液と混合して静脈内に投与したり、更には必要に応じて単独で筋肉内、皮内、皮下もしくは腹腔内に投与することができる。坐剤の場合には、直腸内に投与される。

#### 【0431】

上記医療製剤の投与量は、用法、患者の年齢、性別、疾患の程度、その他の条件に応じて適宜選択すればよく、通常、1日あたり体重1kgに対して0.01～100mg、好ましくは0.1～50mgを1回～数回に分けて投与される。

#### 【0432】

上記投与量は、種々の条件で変動するので、上記範囲より少ない投与量で十分な場合もあるし、また上記範囲を超えた投与量が必要な場合もある。

#### 【0433】

##### 【発明の効果】

本発明化合物は、特に抗酸菌等の結核菌（結核菌属、非定型抗酸菌属）に対して特異的効力を有している。本発明化合物は、多剤耐性結核菌に対して優れた効果を有している。本発明化合物は、嫌気性菌に対して抗菌作用を有している。

#### 【0434】

本発明化合物は、インビトロで上記活性を示すばかりでなく、経口投与においても上記活性を発現する。

#### 【0435】

本発明化合物は、グラム陽性菌、グラム陰性菌等の一般細菌に対して幅広いスペクトラムを有している公知の抗菌剤に見られるような下痢症を誘発することもなく、既存薬と比べ副作用も少ないことから、長期間の服薬が可能な医療製剤になり得る。

#### 【0436】

本発明化合物は、抗酸菌感染症の主な感染臓器である肺組織に対し、良好に分布し得、薬効の持続時間が長い、安全性に優れている等の特性を有することから、高い治療効果が期待できる。

#### 【0437】

本発明化合物は、ヒト由来マクロファージ内寄生結核菌等の細胞内寄生菌に対しても既存の抗結核剤と比較して、強い殺菌力を示すことから、結核症の再燃率の低減、ひいては短期化学療法を可能にし、HIVと結核の混合感染が深刻な問題となっていることから行われている予防的投与薬の主軸としての使用も期待できるものである。

#### 【0438】

##### 【実施例】

以下に、製剤例、参考例、実施例及び試験例を掲げる。

#### 【0439】

##### 製剤例 1

本発明化合物 100 g、アビセル（商標名、旭化成（株）製） 40 g、コーンスターチ 30 g 及びステアリン酸マグネシウム 2 g を混合研磨後、糖衣 R 10 mm のキネで打錠した。

#### 【0440】

得られた錠剤を TC-5（商標名、信越化学工業（株）製、ヒドロキシプロピルメチルセルロース） 10 g、ポリエチレングリコール-6000 3 g、ひまし油 40 g 及び適量のエタノールからなるフィルムコーティング剤を用いて被膜を行い、上記組成のフィルムコーティング錠を製造した。

#### 【0441】

##### 参考例 1

4-（2-オキソプロピル）ピペラジン-1-カルボン酸ベンジルエステルの製造

ピペラジン-1-カルボン酸ベンジルエステル（2.03 g、9.22 ミリモル）のアセトニトリル（20 ml）溶液に、炭酸カリウム（1.27 g、9.22 ミリモル）、N-エチルジイソプロピルアミン（0.80 ml、4.61 ミリモル）及びクロロアセトン（1.22 ml、13.83 ミリモル）を加え、2 時間加熱還流した。不溶物を濾過し、酢酸エチルで洗浄した。母液及び洗液を合わせ、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（塩化メチレン/メタノール=100/1）にて精製し、微黄色液体の 4-（2-オキソプロ



ピル) ピペラジン-1-カルボン酸ベンジルエステル (2.24 g、収率 88%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

2.15 (3H, s), 2.35-2.50 (4H, m), 3.21 (2H, s), 3.50-3.62 (4H, m), 5.13 (2H, s), 7.27-7.42 (5H, m)。

【0442】

#### 参考例 2

4-(3-オキソブチル) ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルの製造

メチルビニルケトン (2.3 g、32.9 ミリモル) 及び THF (25 ml) の混合物に、氷冷下にてピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (6 g、32.3 ミリモル) を THF (50 ml) に溶解した溶液を徐々に滴下し、室温下にて 3 日間攪拌した。反応液を減圧下にて濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/メタノール=20/1) にて精製し、微黄色オイルの 4-(3-オキソブチル) ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (7.2 g、収率 87%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.46 (9H, s), 2.17 (3H, s), 2.30-2.42 (4H, m), 2.53-2.70 (4H, m), 3.33-3.47 (4H, m)。

【0443】

対応する出発原料を用い、参考例 1 と同様にして、参考例 3 ~ 参考例 10 の化合物を製造した。

【0444】

#### 参考例 3

1-[4-(4-トリフルオロメチルフェニル) ピペラジン-1-イル] プロパン-2-オン

収率 99%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

2. 18 (3H, s), 2. 63-2. 68 (4H, m), 3. 27 (2H, s), 3. 30-3. 45 (4H, m), 6. 92 (2H, d, J=8. 7 Hz), 7. 48 (2H, d, J=8. 7 Hz)。

【0445】

参考例 4

1- (4-フェニルピペラジン-1-イル) プロパン-2-オン

収率 95%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

2. 19 (3H, s), 2. 65-2. 70 (4H, m), 3. 27-3. 32 (6H, m), 6. 97-7. 01 (2H, m), 7. 24-7. 31 (1H, m), 7. 37-7. 43 (2H, m)。

【0446】

参考例 5

1- [4- (4-クロロフェニル) ピペラジン-1-イル] プロパン-2-オン

収率 99%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

2. 17 (3H, s), 2. 63-2. 67 (4H, m), 3. 18-3. 23 (4H, m), 3. 26 (2H, s), 6. 80-6. 87 (2H, m), 7. 17-7. 23 (2H, m)。

【0447】

参考例 6

1- [4- (4-トリフルオロメトキシフェニル) ピペラジン-1-イル] プロパン-2-オン

収率 100%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

2. 18 (3H, s), 2. 63-2. 68 (4H, m), 3. 20-3. 25 (4H, m), 3. 26 (2H, s), 6. 85-6. 92 (2H, m), 7. 09-7. 13 (2H, m)。

【0448】

## 参考例 7

1- [4- (2-ピリジル) ピペラジン-1-イル] プロパン-2-オン

収率 97%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

2.19 (3H, s), 2.58-2.63 (4H, m), 3.25 (2H, s), 3.57-3.62 (4H, m), 6.60-6.66 (2H, m), 7.44-7.51 (1H, m), 8.17-8.20 (1H, m)。

【0449】

## 参考例 8

1- [4- (2-ピリミジル) ピペラジン-1-イル] プロパン-2-オン

収率 88%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

2.19 (3H, s), 2.53-2.57 (4H, m), 3.25 (2H, s), 3.86-3.90 (4H, m), 6.49 (1H, t,  $J=4.8\text{ Hz}$ ), 8.30 (2H, d,  $J=4.8\text{ Hz}$ )。

【0450】

## 参考例 9

N- [1- (2-オキソプロピル) ピペリジン-4-イル] -N-メチル-カルバミン酸 tert-ブチルエステル

収率 79%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.46 (9H, s), 1.57-1.63 (2H, m), 1.70-1.91 (2H, m), 2.04-2.18 (2H, m), 2.14 (3H, s), 2.71-2.74 (1H, m), 2.74 (3H, s), 2.90-2.95 (2H, m), 3.19 (2H, s)。

【0451】

## 参考例 10

4- (2-オキソプロピル) ホモピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

収率 58%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.46 (9H, s), 1.75–1.93 (2H, m), 2.14 (3H, s), 2.64–2.76 (4H, m), 3.32 (2H, s), 3.38–3.58 (4H, m)。

【0452】

参考例 11

1-(4-トリフルオロメチルベンゾイル)-4-ヒドロキシピペリジンの製造  
4-ヒドロキシピペリジン (1g、9.89ミリモル)、トリエチルアミン (1.7ml、11.9ミリモル) 及び塩化メチレン (20ml) の混合物に、氷冷下にて 4-(トリフルオロメチル) 塩化ベンゾイル (1.5ml、9.89ミリモル) を加え、室温下にて 30分 攪拌した。反応液を水、飽和重曹水、飽和食塩水の順に洗浄し、硫酸ナトリウムにより乾燥した。減圧濾過後、濾液を減圧下にて濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/アセトン=2/1) により精製し、白色粉末結晶の 1-(4-トリフルオロメチルベンゾイル)-4-ヒドロキシピペリジン (2.07g、収率 77%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.36–2.07 (4H, m), 3.07–3.70 (3H, m), 3.91–4.32 (2H, m), 7.51 (2H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.68 (2H; d,  $J=8.0\text{Hz}$ )。

【0453】

対応する出発原料を用い、参考例 11 と同様にして参考例 12 の化合物を製造した。

【0454】

参考例 12

1-(4-トリフルオロメトキシベンゾイル)-4-ヒドロキシピペリジン  
白色粉末結晶、収率 100%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.34–2.07 (4H, m), 3.09–3.80 (3H, m), 3.91

—4. 32 (2H, m), 7. 25 (2H, d,  $J=7.9$  Hz), 7. 45 (2H, d,  $J=7.9$  Hz)。

【0455】

参考例 13

1- [2- (テトラヒドロピラン-2-イルオキシ) エチル] -4- (4-トリフルオロメチルフェノキシ) ピペリジンの製造

4- (4-トリフルオロメチルフェノキシ) ピペリジン (1. 87 g、7. 63 ミリモル)、2- (2-ブromoエトキシ) テトラヒドロピラン (1. 75 g、8. 4 ミリモル)、炭酸カリウム (1. 16 g、8. 38 ミリモル)、ヨウ化ナトリウム (1. 2 g、8. 01 ミリモル) 及びDMF (30 ml) の混合物を100℃にて1時間攪拌した。反応液を室温に戻し、水中に注ぎ、酢酸エチルにより2回抽出した。有機相を合わせ、2回水洗後、飽和食塩水により洗浄し、硫酸マグネシウムにより乾燥した。減圧濾過後、濾液を減圧下にて濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/メタノール=50/1) により精製し、無色オイルの1- [2- (テトラヒドロピラン-2-イルオキシ) エチル] -4- (4-トリフルオロメチルフェノキシ) ピペリジン (1. 69 g、収率59%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1. 39-2. 12 (10H, m), 2. 36-2. 53 (2H, m), 2. 68 (2H, t,  $J=6.1$  Hz), 2. 71-2. 92 (2H, m), 3. 43-3. 63 (2H, m), 3. 78-3. 94 (2H, m), 4. 31-4. 47 (1H, m), 4. 57-4. 67 (1H, m), 6. 96 (2H, d,  $J=8.7$  Hz), 7. 52 (2H, d,  $J=8.7$  Hz)。

【0456】

参考例 14

2- [4- (4-トリフルオロメチルフェノキシ) ピペリジン-1-イル] エタノールの製造

参考例 13 で製造した1- [2- (テトラヒドロピラン-2-イルオキシ) エチル] -4- (4-トリフルオロメチルフェノキシ) ピペリジン (1. 69 g、

4. 53 ミリモル)、ピリジニウム p-トルエンスルホネート (114 mg、0.45 ミリモル) 及びエタノール (50 ml) の混合物を 60~70℃ にて 6 時間攪拌した。反応液を室温に戻し、減圧下にて濃縮した。残渣に 10% 苛性ソーダを加え、塩化メチレンにより抽出した。飽和食塩水により洗浄し、硫酸マグネシウムにより乾燥した。減圧濾過後、濾液を減圧下にて濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/メタノール=50/1) により精製し、無色オイルの 2-[4-(4-トリフルオロメチルフェノキシ) ピペリジン-1-イル] エタノール (1.19 g、収率 91%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.73-2.10 (4H, m), 2.31-2.47 (2H, m), 2.58 (2H, t,  $J=5.5\text{ Hz}$ ), 2.69-3.00 (3H, m), 3.63 (2H, t,  $J=5.5\text{ Hz}$ ), 4.33-4.48 (1H, m), 6.95 (2H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 7.53 (2H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ )。

【0457】

#### 参考例 15

2-[2-(4-トリフルオロメチルフェノキシ) エトキシ] テトラヒドロピランの製造

4-ヒドロキシベンゾトリフルオリド (2.08 g、12.83 ミリモル)、2-(2-ブロモエトキシ) テトラヒドロピラン (3 g、14.11 ミリモル)、炭酸カリウム (1.95 g、14.11 ミリモル)、ヨウ化ナトリウム (2 g、13.47 ミリモル) 及び DMF (15 ml) の混合物を 100℃ にて 3 時間攪拌した。反応液を室温に戻し、水中に注ぎ、酢酸エチルにより 2 回抽出した。有機相を合わせ、2 回水洗後、飽和食塩水により洗浄し、硫酸マグネシウムにより乾燥した。減圧濾過後、濾液を減圧下にて濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル=1/1) により精製し、無色オイルの 2-[2-(4-トリフルオロメチルフェノキシ) エトキシ] テトラヒドロピラン (2.47 g、収率 66%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.41-1.90 (6H, m), 3.45-3.66 (1H, m), 3.76

−3.96 (2H, m), 4.02−4.24 (3H, m), 4.63−4.76 (1H, m), 6.98 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.53 (2H, d,  $J=8.6$  Hz)。

【0458】

参考例16

2−(4−トリフルオロメチルフェノキシ)エタノールの製造

参考例15で製造した2−[2−(4−トリフルオロメチルフェノキシ)エトキシ]テトラヒドロピラン(2.47g、8.51ミリモル)を用い、参考例14と同様にして、白色粉末結晶の2−(4−トリフルオロメチルフェノキシ)エタノール(1.32g、収率79%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

3.88−4.14 (4H, m), 6.98 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.55 (2H, d,  $J=8.6$  Hz)。

【0459】

参考例17

1−[2−(テトラヒドロピラン−2−イルオキシ)エチル]−4−(4−トリフルオロメトキシフェニル)−1, 2, 3, 6−テトラヒドロピリジンの製造

4−(4−トリフルオロメトキシフェニル)−1, 2, 3, 6−テトラヒドロピリジン1塩酸塩(680mg、2.43ミリモル)及び2−(2−ブromoエトキシ)テトラヒドロピラン(610mg、2.92ミリモル)を用い、参考例15と同様にして、淡茶オイルの1−[2−(テトラヒドロピラン−2−イルオキシ)エチル]−4−(4−トリフルオロメトキシフェニル)−1, 2, 3, 6−テトラヒドロピリジン(425mg、収率47%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.41−1.92 (6H, m), 2.45−2.59 (2H, m), 2.67−2.86 (4H, m), 3.18−3.31 (2H, m), 3.43−3.65 (2H, m), 3.80−4.00 (2H, m), 4.55−4.65 (1H, m), 5.98−6.10 (1H, m), 7.15 (2H, dd,  $J=2.1$  Hz, 8.8 Hz), 7.38 (2H, dd,  $J=2.1$  Hz, 8.8 Hz)。

## 【0460】

## 参考例 18

2- [4- (4-トリフルオロメトキシフェニル) -1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-1-イル] エタノールの製造

参考例 17 で製造した 1- [2- (テトラヒドロピラン-2-イルオキシ) エチル] -4- (4-トリフルオロメトキシフェニル) -1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン (425 mg、1.14 ミリモル) を用い、参考例 14 と同様に、淡茶オイルの 2- [4- (4-トリフルオロメトキシフェニル) -1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-1-イル] エタノール (222 mg、収率 68%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

2.47-2.59 (2H, m), 2.68 (2H, t,  $J=5.5\text{ Hz}$ ), 2.79 (2H, t,  $J=5.5\text{ Hz}$ ), 3.16-3.25 (2H, m), 3.70 (2H, t,  $J=5.5\text{ Hz}$ ), 6.00-6.10 (1H, m), 7.17 (2H, dd,  $J=2.1\text{ Hz}$ ,  $6.7\text{ Hz}$ ), 7.40 (2H, dd,  $J=2.1\text{ Hz}$ ,  $6.7\text{ Hz}$ )。

## 【0461】

## 参考例 19

3- (4-トリフルオロメチルフェニル) -2-プロピン-1-オール の製造

4-ブロモベンゾトリフルオリド (6.5 g、28.89 ミリモル)、プロパルギルアルコール (2.35 ml、40.45 ミリモル)、トリエチルアミン (5.64 ml、40.45 ミリモル)、トリフェニルホスフィン (230 mg、0.87 ミリモル)、ヨウ化第一銅 (110 mg、0.58 ミリモル)、ジクロロビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (210 mg、0.29 ミリモル) 及びトルエン (100 ml) の混合物を窒素雰囲気下、100℃にて2時間攪拌した。反応液を室温に戻し、セライト濾過した。濾液を減圧下にて濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/酢酸エチル=9/1) により精製し、淡茶オイルの 3- (4-トリフルオロメチルフェニル) -2-プロピン-1-オール (3.47 g、収率 60%) を得た。



$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

4.52 (2H, d,  $J=6.2\text{ Hz}$ ), 7.53 (2H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.58 (2H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ )。

【0462】

#### 参考例 20

2-[N-メチルー(4-トリフルオロメトキシフェニル)アミノ]エタノールの製造

N-メチルー(4-トリフルオロメトキシフェニル)アミン (4.83 g、24.24 ミリモル)、2-(2-ブロモエトキシ)テトラヒドロピラン (6.1 g、29.03 ミリモル)、炭酸カリウム (3.84 g、27.76 ミリモル) 及び DMF (20 ml) の混合物を  $100^\circ\text{C}$  にて 5 時間攪拌した。反応液を室温に戻し、水中に注ぎ、酢酸エチルにより 2 回抽出した。有機相を合わせ、2 回水洗後、飽和食塩水により洗浄し、硫酸マグネシウムにより乾燥した。減圧濾過後、濾液を減圧下にて濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/酢酸エチル=20/1) により精製し、微黄色オイルの 2-[N-メチルー(4-トリフルオロメトキシフェニル)アミノ]エタノール (3.1 g、収率 53%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

2.96 (3H, s), 3.46 (2H, t,  $J=5.7\text{ Hz}$ ), 3.81 (2H, q,  $J=5.7\text{ Hz}$ ), 6.74 (2H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.08 (2H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ )。

【0463】

#### 参考例 21

8-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカンの製造

1-ブロモ-4-(トリフルオロメトキシ)ベンゼン (6.3 g、26.14 ミリモル)、1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4,5]デカン (3.35 ml、26.14 ミリモル)、酢酸パラジウム (60 mg、0.26 ミリモル)、(S)-(-)-BINAP (244 mg、0.39 ミリモル)、tert-ブ

トキシナトリウム (3.77 g、39.23 ミリモル) 及びトルエン (50 ml) の混合物を 80℃ にて 1 時間攪拌した。反応液を室温に戻し、酢酸エチル 50 ml を加え、減圧濾過した。濾液を水洗後、飽和食塩水により洗浄し、硫酸マグネシウムにより乾燥した。減圧濾過後、濾液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/メタノール=50/1) により精製し、微黄色粉末の 8-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-1,4-ジオキサ-8-アザスピロ [4.5] デカン (6.54 g、収率 83%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.83 (4H, t,  $J=5.8\text{ Hz}$ ), 3.31 (4H, t,  $J=5.8\text{ Hz}$ ), 3.99 (4H, s), 6.90 (2H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.09 (2H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ )。

【0464】

#### 参考例 22

1-(4-トリフルオロメトキシフェニル) ピペリジン-4-オンの製造

参考例 21 で製造した 8-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-1,4-ジオキサ-8-アザスピロ [4.5] デカン (1.23 g、4.06 ミリモル)、濃塩酸 (5 ml)、水 (10 ml) 及びエタノール (30 ml) の混合物を 5 時間加熱還流した。反応液を室温に戻し、減圧濃縮した。残渣に 10% 苛性ソーダを加え、塩化メチレンにより抽出した。水洗後、飽和食塩水により洗浄し、硫酸マグネシウムにより乾燥した。減圧濾過後、濾液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル=3/1) により精製し、無色オイルの 1-(4-トリフルオロメトキシフェニル) ピペリジン-4-オン (848 mg、収率 81%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

2.56 (4H, t,  $J=6.2\text{ Hz}$ ), 3.59 (4H, t,  $J=6.2\text{ Hz}$ ), 6.94 (2H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 7.14 (2H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ )。

【0465】

#### 参考例 23

## 1- (4-トリフルオロメトキシフェニル) ピペリジン-4-オール の製造

参考例 22 で製造した 1- (4-トリフルオロメトキシフェニル) ピペリジン-4-オン (1.11 g、4.28 ミリモル) 及びメタノール (30 ml) の混合物に、氷冷下にて水素化ホウ素ナトリウム (324 mg、8.56 ミリモル) を加え、同温度下にて 30 分撹拌した。反応液に 10% 塩酸を加え、減圧下にて濃縮した。残渣に飽和重曹水を加え、塩化メチレンにより抽出した。抽出溶液を水洗後、飽和食塩水により洗浄し、硫酸マグネシウムにより乾燥した。減圧濾過後、濾液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル=3/1) により精製し、白色粉末の 1- (4-トリフルオロメトキシフェニル) ピペリジン-4-オール (1.08 g、収率 97%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.59-1.76 (2H, m), 1.90-2.06 (2H, m), 2.82-2.98 (2H, m), 3.43-3.57 (2H, m), 3.75-3.91 (1H, m), 6.89 (2H, d,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 7.09 (2H, d,  $J=7.1\text{ Hz}$ )。

【0466】

参考例 23 と同様にして、参考例 24 及び参考例 25 の化合物を製造した。

【0467】

## 参考例 24

1- (4-トリフルオロメチルフェニル) ピペリジン-4-オール

白色粉末、収率 76%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.53-1.71 (2H, m), 1.89-2.04 (2H, m), 2.91-3.11 (2H, m), 3.56-3.71 (2H, m), 3.80-4.00 (1H, m), 6.93 (2H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.46 (2H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ )。

【0468】

## 参考例 25

1- (4-メトキシフェニル) ピペリジン 4-オール

白色粉末、収率 5 %

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1. 64-1. 79 (2H, m), 1. 92-2. 08 (2H, m), 2. 74-2. 88 (2H, m), 3. 32-3. 47 (2H, m), 3. 70-3. 85 (4H, m), 6. 84 (2H, dd,  $J=2. 4\text{ Hz}$ , 6. 8 Hz), 6. 93 (2H, dd,  $J=2. 4\text{ Hz}$ , 6. 8 Hz)。

【0469】

参考例 26

1- (4-クロロフェニル) ピペリジン-4-オールの製造

8- (4-クロロフェニル) -1, 4-ジオキサー 8-アザスピロ [4. 5] デカン (2. 6 g、10. 25 ミリモル)、濃塩酸 (12 ml)、水 (10 ml) 及びエタノール (50 ml) の混合物を 5 時間加熱還流した。反応液を室温に戻し、減圧濃縮した。残渣に 10 % 苛性ソーダを加え、塩化メチレンにより抽出した。水洗後、飽和食塩水により洗浄し、硫酸マグネシムにより乾燥した。減圧濾過後、濾液を減圧濃縮した。この残渣をメタノール (50 ml) に溶解し、氷冷下にて水素化ホウ素ナトリウム (388 mg、10. 25 ミリモル) を加え、同温度下にて 30 分撹拌した。反応液に 10 % 塩酸を加え、減圧下にて濃縮した。残渣に飽和重曹水を加え、塩化メチレンにより抽出した。水洗後、飽和食塩水により洗浄し、硫酸マグネシムにより乾燥した。減圧濾過後、濾液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル=3/1) により精製し、微黄色粉末結晶の 1- (4-クロロフェニル) ピペリジン-4-オール (1. 73 g、収率 80 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1. 55-1. 74 (2H, m), 1. 89-2. 08 (2H, m), 2. 79-3. 00 (2H, m), 3. 43-3. 57 (2H, m), 3. 75-3. 92 (1H, br), 6. 89 (2H, d,  $J=7. 1\text{ Hz}$ ), 7. 09 (2H, d,  $J=7. 1\text{ Hz}$ )。

【0470】

対応する出発原料を用い、参考例 26 と同様にして、参考例 27 の化合物を製造した。

【0471】

参考例 27

1- (4-フルオロフェニル) ピペリジン-4-オール

白色粉末、収率 66%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.57-1.79 (2H, m), 1.92-2.08 (2H, m), 2.75-2.92 (2H, m), 3.36-3.50 (2H, m), 3.74-3.89 (1H, m), 6.77-7.00 (4H, m)。

【0472】

参考例 28

4- [4- (tert-ブチルジメチルシロキシ) ピペリジン-1-イル] ベンゾニトリルの製造

4-ブロモベンゾニトリル (2.76 g、15.16 ミリモル)、4- (tert-ブチルジメチルシロキシ) ピペリジン (2.9 g、13.79 ミリモル)、酢酸パラジウム (62 mg、0.28 ミリモル)、(S) - (-) -2, 2'-ビス (ジフェニルホスフィノ) -1, 1'-ビナフチル (BINAP) (258 mg、0.41 ミリモル)、tert-ブトキシナトリウム (1.99 g、20.68 ミリモル) 及びトルエン (60 ml) の混合物を 80℃ にて 1 時間撹拌した。反応液を室温に戻し、酢酸エチル 60 ml を加え、減圧濾過した。濾液を水洗後、飽和食塩水により洗浄し、硫酸マグネシウムにより乾燥した。減圧濾過後、濾液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/塩化メチレン=1/1) により精製し、微黄色粉末結晶の 4- [4- (tert-ブチルジメチルシロキシ) ピペリジン-1-イル] ベンゾニトリル (2.8 g、収率 66%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

0.90 (9H, s), 1.50-1.69 (8H, m), 1.73-1.90 (2H, m), 3.18-3.31 (2H, m), 3.50-3.65 (2H,

m), 3.90-4.04 (1H, m), 6.85 (2H, d,  $J=7.0$  Hz), 7.47 (2H, d,  $J=7.0$  Hz)。

#### 【0473】

##### 参考例 29

4- (4-ヒドロキシピペリジン-1-イル) ベンゾニトリルの製造

参考例 28 で製造した 4- [4- (t e r t -ブチルジメチルシロキシ) ピペリジン-1-イル] ベンゾニトリル (2.8 g、8.85 ミリモル) 及び THF (30 ml) の混合物に、氷冷下にて 1M テトラ n-ブチルアンモニウムフロリドの THF 溶液 (10.6 ml、10.2 ミリモル) を加え、室温下にて 16 時間攪拌した。反応液を減圧下にて濃縮した。残渣に水を加え、酢酸エチルにより 2 回抽出した。有機相を合わせ、水洗後、飽和食塩水により洗浄し、硫酸ナトリウムにより乾燥した。減圧濾過後、濾液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル=1/2) により精製し、白色粉末結晶の 4- (4-ヒドロキシピペリジン-1-イル) ベンゾニトリル (1.52 g、収率 85%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.50-1.73 (2H, m), 1.90-2.04 (2H, m), 3.00-3.20 (2H, m), 3.59-3.76 (2H, m), 3.84-4.04 (1H, m), 6.86 (2H, dd,  $J=2.0$  Hz, 7.1 Hz), 7.48 (2H, dd,  $J=2.0$  Hz, 7.1 Hz)。

#### 【0474】

##### 参考例 30

1- (4-トリフルオロメチルフェニル) ピペリジン-4-カルボン酸エチルエステルの製造

4-プロモベンゾトリフルオリド (3.15 g、13.99 ミリモル) 及びイソニコチン酸エチル (2.2 g、13.99 ミリモル) を用い、参考例 21 と同様にして、淡茶粉末結晶の 1- (4-トリフルオロメチルフェニル) ピペリジン-4-カルボン酸エチルエステル (3.18 g、収率 74%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1. 27 (3 H, t,  $J=7.2$  Hz), 1.71-2.10 (4 H, m), 2.41-2.55 (1 H, m), 2.82-2.98 (2 H, m), 3.65-3.80 (2 H, m), 4.16 (2 H, q,  $J=7.2$  Hz), 6.92 (2 H, d,  $J=6.9$  Hz), 7.63 (2 H, d,  $J=6.9$  Hz)。

#### 【0475】

##### 参考例 31

[1-(4-トリフルオロメチルフェニル)ピペリジン-4-イル]メタノールの製造

水素化リチウムアルミニウム (1.58 g、41.64 ミリモル) を THF (30 ml) に懸濁し、窒素雰囲気下、氷冷下にて参考例 30 で製造した 1-(4-トリフルオロメチルフェニル)ピペリジン-4-カルボン酸エチルエステル (3.18 g、10.41 ミリモル) を THF (10 ml) に溶解した溶液を滴下した。同温度下にて 30 分撹拌した。反応液に水、10% 苛性ソーダを加え、セライト濾過した。濾液から酢酸エチルにより 2 回抽出した。有機相を合わせ、水洗後、飽和食塩水により洗浄し、硫酸ナトリウムにより乾燥した。減圧濾過後、濾液を減圧濃縮し、微黄色オイルの [1-(4-トリフルオロメチルフェニル)ピペリジン-4-イル]メタノール (2.64 g、収率 98%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.31-1.47 (2 H, m), 1.61-1.90 (3 H, m), 2.74-2.90 (2 H, m), 3.45-3.61 (2 H, m), 3.83 (2 H, d,  $J=12.6$  Hz), 6.92 (2 H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.46 (2 H, d,  $J=8.8$  Hz)。

#### 【0476】

##### 参考例 32

1-(4-トリフルオロメトキシベンジル)ピペリジン-4-オールの製造  
4-(トリフルオロメトキシ)ベンズアルデヒド (1 g、5.26 ミリモル)、4-ヒドロキシピペリジン (798 mg、7.89 ミリモル) 及びアセトニトリル (20 ml) の混合物に、氷冷下にてトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (1.67 g、7.89 ミリモル) を加え、同温度下にて 30 分撹拌後、室温

下にて終夜攪拌した。反応液を 7.5% 重曹水中に注ぎ、酢酸エチルにより 2 回抽出した。有機相を合わせ、水洗後、飽和食塩水により洗浄し、硫酸ナトリウムにより乾燥した。減圧濾過後、濾液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（塩化メチレン／メタノール＝10／1）により精製し、微黄色オイルの 1-（4-トリフルオロメトキシベンジル）ピペリジン-4-オール（1.21 g、収率 84%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.50-1.74 (2H, m), 1.80-1.98 (2H, m), 2.08-2.24 (2H, m), 2.63-2.84 (2H, m), 3.49 (2H, s), 3.61-3.80 (1H, m), 7.15 (2H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 7.34 (2H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ )。

【0477】

参考例 32 と同様にして、参考例 33 及び実施例 34 の化合物を製造した。

【0478】

参考例 33

1-（4-クロロベンジル）ピペリジン-4-オール

白色粉末、収率 87%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.48-1.63 (2H, m), 1.76-1.91 (2H, m), 2.04-2.20 (2H, m), 2.61-2.76 (2H, m), 3.45 (2H, s), 3.57-3.72 (1H, m), 7.24 (2H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.28 (2H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ )。

【0479】

参考例 34

1-（4-トリフルオロメチルベンジル）ピペリジン-4-オール

白色粉末、収率 83%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.43-1.67 (2H, m), 1.80-1.94 (2H, m), 2.06-2.24 (2H, m), 2.63-2.78 (2H, m), 3.67 (2H,



s), 3.61-3.72 (1H, m), 7.44 (2H, d,  $J=8.0$  Hz), 7.57 (2H, d,  $J=8.0$  Hz)。

【0480】

参考例 35

(4-ベンジルピペラジン-1-イル)カルバミン酸tert-ブチルエステルの製造

4-ベンジルピペラジン-1-イルアミン (36.03 g、188ミリモル) をメタノール (260 ml) に溶解し氷冷した。二炭酸ジ-tert-ブチル (61.66 g、283ミリモル) をメタノール (100 ml) に溶解した溶液を20分で滴下した。室温に戻し終夜で攪拌した。反応液を濃縮後、シリカゲルカラムクログラフィー (n-ヘキサン/アセトン=3/1) により精製した。得られた固体にイソプロピルエーテル (IPE) (60 ml) 及びn-ヘキサン (20 ml) を加え、攪拌後濾過し、一次晶を得た。母液を濃縮し、イソプロピルエーテル (10 ml) 及びn-ヘキサン (10 ml) を加え、攪拌後濾過し、二次晶を得た。一次晶と二次晶をあわせて減圧乾燥し、白色粉末結晶の(4-ベンジルピペラジン-1-イル)カルバミン酸tert-ブチルエステル (42.22 g、収率77%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.45 (9H, s), 2.55-2.58 (4H, m), 2.80 (4H, br), 3.51 (2H, s), 5.35 (1H, br), 7.24-7.31 (5H, m)。

【0481】

参考例 36

ピペラジン-1-イルカルバミン酸tert-ブチルエステルの製造

参考例35で製造した(4-ベンジルピペラジン-1-イル)カルバミン酸tert-ブチルエステル (42.22 g、145ミリモル) をエタノール (300 ml) に溶解した。20%水酸化パラジウム/炭素 (6.0 g) を加え、水素雰囲気下室温で20分攪拌し、更に50℃で30分攪拌した。20%水酸化パラジウム/炭素をセライトで濾去した後、濾液を減圧濃縮した。得られた固体をI

PEで洗浄し濾過した。得られた固体を減圧乾燥し、白色粉末結晶のピペラジン-1-イルカルバミン酸tert-ブチルエステル(28.9g、収率99%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.46 (9H, s), 2.74-2.77 (4H, m), 2.95-2.99 (4H, m), 5.45 (1H, br)。

【0482】

#### 参考例37

4-[4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルの製造

4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(2.22g、10.0ミリモル)、4-ヒドロキシベンゾトリフルオリド(1.21g、7.45ミリモル)、トリn-ブチルホスフィン(2.26g、11.2ミリモル)及び1,1'-(アゾジカルボニル)ジピペリジン(2.82g、11.2ミリモル)をベンゼン(20ml)に溶解して室温で2日間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濾過して、得られた濾液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクログラフィー(n-ヘキサン/酢酸エチル=5/1)により精製した。無色油状物質の4-[4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(1.13g、収率44%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.48 (9H, s), 1.65-1.82 (2H, m), 1.87-1.97 (2H, m), 3.34-3.44 (2H, m), 3.63-3.74 (2H, m), 4.47-4.58 (1H, m), 6.89-6.97 (2H, m), 7.47-7.55 (2H, m)。

【0483】

#### 参考例38

4-(4-トリフルオロメチルフェノキシ)ピペリジンの製造

参考例37で製造した4-(4-トリフルオロメチルフェノキシ)ピペリジン

ー 1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル (1.13 g、3.27 ミリモル) を塩化メチレン (10 ml) に溶解した。室温下トリフルオロ酢酸 (10 ml) を滴下して加え、5 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、残渣を再び塩化メチレンに溶解した。塩化メチレン溶液を水酸化ナトリウム水溶液でアルカリ性とし、塩化メチレンで抽出した。有機相を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濾過した。得られた濾液を減圧濃縮して、白色粉末の 4-(4-トリフルオロメチルフェノキシ) ピペリジン (727 mg、収率 91%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.63–1.75 (2H, m), 1.97–2.06 (2H, m), 2.69–2.80 (2H, m), 3.10–3.20 (2H, m), 4.38–4.49 (1H, m), 6.94–6.98 (2H, m), 7.50–7.55 (2H, m)。

#### 【0484】

対応する出発原料を用い、参考例 38 と同様の方法により、参考例 39～参考例 43 の化合物を製造した。

#### 【0485】

##### 参考例 39

4-(4-フルオロフェノキシ) ピペリジン

白色粉末、収率 76%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.61–1.74 (2H, m), 1.96–2.06 (2H, m), 2.50 (1H, bs), 2.70–2.80 (2H, m), 3.11–3.20 (2H, m), 4.23–4.33 (1H, m), 6.80–6.89 (2H, m), 6.91–7.00 (2H, m)。

#### 【0486】

##### 参考例 40

4-(3-トリフルオロメチルフェノキシ) ピペリジン

白色粉末、収率 48%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1. 62-1. 76 (2H, m), 1. 80 (1H, bs), 1. 97-2. 08 (2H, m), 2. 71-2. 81 (2H, m), 3. 11-3. 20 (2H, m), 4. 37-4. 47 (1H, m), 7. 05-7. 20 (3H, m), 7. 34-7. 41 (1H, m)。

【0487】

参考例 41

4-(4-トリフルオロメトキシフェノキシ)ピペリジン

白色粉末、収率88%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1. 59-1. 73 (3H, m), 1. 97-2. 04 (2H, m), 2. 68-2. 78 (2H, m), 3. 10-3. 19 (2H, m), 4. 29-4. 36 (1H, m), 6. 85-6. 92 (2H, m), 7. 10-7. 14 (2H, m)。

【0488】

参考例 42

4-(4-シアノフェノキシ)ピペリジン

白色粉末、収率83%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1. 63-1. 77 (3H, m), 1. 98-2. 08 (2H, m), 2. 72-2. 82 (2H, m), 3. 12-3. 21 (2H, m), 4. 42-4. 51 (1H, m), 6. 92-6. 98 (2H, m), 7. 55-7. 61 (2H, m)。

【0489】

参考例 43

4-(4-クロロフェノキシ)ピペリジン

白色粉末、収率62%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1. 50 (1H, bs), 1. 56-1. 71 (2H, m), 1. 94-2. 04 (2H, m), 2. 66-2. 76 (2H, m), 3. 08-3. 18 (2H

, m), 4.25-4.35 (1H, m), 6.80-6.86 (2H, m), 7.18-7.25 (2H, m)。

#### 【0490】

##### 参考例 44

1-エチル-5-(3-メチル-3-ブテニル)-1H-テトラゾールの製造

1-エチル-5-メチル-1H-テトラゾール (0.80g、7.13ミリモル) の THF (15ml) 溶液に -70℃ に冷却攪拌下、n-ブチルリチウム (1.53M) ヘキサン溶液 (6.5ml、9.98ミリモル) を滴下して 1.5 時間攪拌し、同温で 3-クロロ-2-メチル-1-プロペン (0.77ml、7.84ミリモル) の THF (5ml) 溶液を加え、更に同温で 2 時間攪拌した。反応混合液に水を加え、酢酸エチルで抽出して硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。茶色液体の 1-エチル-5-(3-メチル-3-ブテニル)-1H-テトラゾール (0.95g、収率 80%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.56 (3H, t,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 1.80 (3H, s), 2.44-2.67 (2H, m), 2.90-3.06 (2H, m), 4.32 (2H, q,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 4.65-4.77 (1H, m), 4.77-4.87 (1H, m)。

#### 【0491】

対応する出発原料を用い、参考例 44 と同様にして、参考例 45 及び 46 の化合物を製造した。

#### 【0492】

##### 参考例 45

1-フェニル-5-(3-メチル-3-ブテニル)-1H-テトラゾール

白色粉末、収率 45%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.67 (3H, s), 2.49 (2H, t,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 3.04 (2H, t,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 4.58-4.65 (1H, m), 4.71-4.77 (1H, m), 7.43-7.47 (2H, m), 7.59-7.62 (3

H, m)。

【0493】

参考例 46

1-(4-クロロフェニル)-5-(3-メチル-3-ブテニル)-1H-テトラゾール

白色粉末、収率 55%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.68 (3H, s), 2.50 (2H, t,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 3.03 (2H, t,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 4.58-4.63 (1H, m), 4.71-4.77 (1H, m), 7.38-7.44 (2H, m), 7.56-7.62 (2H, m)。

【0494】

参考例 47

3-(4-メチル-4-ペンテニル)-3H-ベンゾオキサゾール-2-オンの製造

メチルトリフェニルホスホニウムブロミド (11 g、30.8ミリモル) 及び THF (100 ml) の混合物に、氷冷下にて *tert*-ブトキシカリウム (3.5 g、31.2ミリモル) を徐々に加え、同温度下にて 20 分撹拌した。同温度下にて 3-(4-オキソペンチル)-3H-ベンゾオキサゾール-2-オン (5.6 g、25.6ミリモル) を THF (10 ml) に溶解した溶液を徐々に滴下して加えた。室温下にて 2 時間撹拌した。反応液を氷水中に注ぎ、酢酸エチルにより 2 回抽出した。有機相を合わせ、水、飽和食塩水の順に洗浄し、硫酸ナトリウムにより乾燥した。減圧濾過後、濾液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-ヘキサン/酢酸エチル=3/1) により精製し、無色オイルの 3-(4-メチル-4-ペンテニル)-3H-ベンゾオキサゾール-2-オン (3.4 g、収率 61%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.73 (3H, s), 1.84-2.16 (4H, m), 3.83 (2H, t,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 4.75 (2H, d,  $J=12.7\text{ Hz}$ ), 6.97 (1

H, d,  $J=8.2\text{ Hz}$ ), 7.02-7.28 (3 H, m)。

【0495】

参考例 48

3-(5-メチル-5-ヘキセニル)-3H-ベンゾオキサゾール-2-オンの製造

3-(5-オキソヘキシル)-3H-ベンゾオキサゾール-2-オン (1.4 g、6ミリモル) を用い、参考例 47 と同様にして、無色オイルの 3-(5-メチル-5-ヘキセニル)-3H-ベンゾオキサゾール-2-オン (1.1 g、収率 79%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.42-1.60 (2 H, m), 1.65-1.83 (5 H, m), 2.00-2.16 (2 H, m), 3.84 (2 H, t,  $J=6.9\text{ Hz}$ ), 4.69 (2 H, d,  $J=11.7\text{ Hz}$ ), 6.97 (1 H, d,  $J=7.9\text{ Hz}$ ), 7.02-7.23 (3 H, m)。

【0496】

参考例 49

5-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-3H-[1, 3, 4]オキサジアゾール-2-オンの製造

4-トリフルオロメトキシ安息香酸ヒドラジド (5.06 g、22.98ミリモル) の THF (150 ml) 溶液に氷冷攪拌下、トリエチルアミン (3.52 ml、25.28ミリモル) 及び 1, 1'-カルボニルジイミダゾール (4.84 g、29.87ミリモル) を加え、室温で 2 時間攪拌した。減圧濃縮し、水を加え、酢酸エチルで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。白色固体の 5-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-3H-[1, 3, 4]オキサジアゾール-2-オン (5.34 g、収率 94%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm:

7.01 (1 H, s), 7.47-7.59 (2 H, m), 7.86-7.98 (2 H, m)。

【0497】

対応する出発原料を用い、参考例 49 と同様にして、参考例 50 ～参考例 61 の化合物を製造した。

【0498】

参考例 50

5- (4-トリフルオロメチルフェニル) -3H- [1, 3, 4] オキサジアゾール-2-オン

白色粉末、収率 97%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm:

7.90 (2H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 7.99 (2H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ )。

【0499】

参考例 51

5- (4-ビフェニル) -3H- [1, 3, 4] オキサジアゾール-2-オン

白色粉末、収率 97%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm:

7.35-7.52 (3H, m), 7.68-7.73 (2H, m), 7.76-7.87 (4H, m)。

【0500】

参考例 52

5-フェニル-3H- [1, 3, 4] オキサジアゾール-2-オン

白色粉末、収率 92%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

7.40-7.58 (3H, m), 7.77-7.91 (2H, m)。

【0501】

参考例 53

5- (4-クロロフェニル) -3H- [1, 3, 4] オキサジアゾール-2-オン

白色粉末、収率 80%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm:



7. 61 (2H, dd,  $J=1.9\text{ Hz}$ ,  $6.6\text{ Hz}$ ), 7. 80 (2H, dd,  $J=1.9\text{ Hz}$ ,  $6.6\text{ Hz}$ )。

【0502】

参考例 54

5-(4-フルオロフェニル)-3H-[1, 3, 4]オキサジアゾール-2-オン

白色粉末、収率 74%

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm:

7. 30-7. 49 (2H, m), 7. 78-7. 92 (2H, m)。

【0503】

参考例 55

5-(4-ブロモフェニル)-3H-[1, 3, 4]オキサジアゾール-2-オン

白色粉末、収率 87%

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm:

7. 65-7. 78 (4H, m)。

【0504】

参考例 56

5-(4-クロロベンジル)-3H-[1, 3, 4]オキサジアゾール-2-オン

白色粉末、収率 83%

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm:

3. 94 (2H, s), 7. 31 (2H, dd,  $J=2.1\text{ Hz}$ ,  $6.4\text{ Hz}$ ), 7. 41 (2H, dd,  $J=2.1\text{ Hz}$ ,  $6.4\text{ Hz}$ )。

【0505】

参考例 57

5-[2-(4-クロロフェニル)エチル]-3H-[1, 3, 4]オキサジアゾール-2-オン

白色粉末、収率 78%

$^1\text{H}$ -NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm:

2.76-3.00 (4H, m), 7.27 (2H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 7.35 (2H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 12.03 (1H, s)。

【0506】

参考例 58

5-(4-クロロステリル)-3H-[1, 3, 4]オキサジアゾール-2-オン

白色粉末、収率 88%

$^1\text{H}$ -NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm:

6.99 (1H, d,  $J=16.5\text{ Hz}$ ), 7.32 (1H, d,  $J=16.5\text{ Hz}$ ), 7.47 (2H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 7.75 (2H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 12.06 (1H, s)。

【0507】

参考例 59

5-(4-クロロフェノキシメチル)-3H-[1, 3, 4]オキサジアゾール-2-オン

白色粉末、収率 68%

$^1\text{H}$ -NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm:

5.07 (2H, s), 7.07 (2H, d,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 7.37 (2H, d,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 12.41 (1H, br)。

【0508】

参考例 60

5-(4-ピリジル)-3H-[1, 3, 4]オキサジアゾール-2-オン

白色粉末、収率 40%

$^1\text{H}$ -NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm:

7.72 (2H, dd,  $J=1.6\text{ Hz}$ ,  $4.6\text{ Hz}$ ), 8.76 (2H, dd,  $J=1.6\text{ Hz}$ ,  $4.6\text{ Hz}$ ), 12.90 (1H, s)。

【0509】

参考例 61

5-(2-ピリミジル)-3H-[1, 3, 4]オキサジアゾール-2-オン  
白色粉末、収率70%

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm:

8.68-8.86 (2H, m), 9.12 (1H, d,  $J=1.4\text{ Hz}$ ), 12.97 (1H, s)。

【0510】

#### 参考例 62

(S)-2-(4-トリフルオロメトキシフェノキシメチル)ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルの製造

4-(トリフルオロメトキシ)フェノール (2.1 g、11.8ミリモル)、  
(S)-2-ヒドロキシメチルピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (2 g、9.8ミリモル)、アゾジカルボン酸ジエチル (2.3 ml、14.7ミリモル)、トリフェニルホスフィン (3.86 g、14.7ミリモル) 及び THF (30 ml) の混合物を1時間加熱還流した。反応液を室温に戻し、減圧下にて濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル=10/1) により精製し、微黄色オイルの (S)-2-(4-トリフルオロメトキシフェノキシメチル)ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (2.96 g、収率65%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm:

1.48 (9H, s), 1.78-2.10 (4H, m), 3.27-3.49 (2H, m), 3.73-3.98 (1H, m), 4.04-4.20 (2H, m), 6.90 (2H, dd,  $J=2.2\text{ Hz}$ , 7.0 Hz), 7.12 (2H, dd,  $J=2.2\text{ Hz}$ , 7.0 Hz)。

【0511】

#### 参考例 63

(S)-2-(4-トリフルオロメトキシフェノキシメチル)ピロリジンの製造

参考例 62 で製造した (S)-2-(4-トリフルオロメトキシフェノキシメチル)ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (2.31 g、6.39ミリモル)、トリフルオロ酢酸 (20 ml) 及び塩化メチレン (20 ml)

1) の混合物を室温下にて4時間攪拌した。反応液を減圧下にて濃縮した。残渣に10%苛性ソーダを加え塩基性とし、塩化メチレンにより抽出し、硫酸マグネシウムにより乾燥した。減圧濾過後、濾液を減圧濃縮し、淡茶オイルの(S)-2-(4-トリフルオロメトキシフェノキシメチル)ピロリジン(1.65g、収率99%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.45-1.63 (1H, m), 1.65-2.04 (3H, m), 2.70 (1H, bs), 2.88-3.08 (2H, m), 3.43-3.59 (1H, m), 3.78-3.96 (2H, m), 6.88 (2H, dd,  $J=2.3$  Hz, 8.4 Hz), 7.11 (2H, dd,  $J=2.3$  Hz, 8.4 Hz)。

【0512】

#### 参考例64

3-オキソ-4-(4-トリフルオロメチルベンジル)ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルの製造

3-オキソピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル(4.1g、20.4ミリモル)及びDMF(30ml)の混合物に、氷冷下にて水素化ナトリウム(840mg、24.5ミリモル)を徐々に加え、室温下にて30分攪拌した。4-トリフルオロメチルベンジルクロリド(5g、20.9ミリモル)をDMF(5ml)に溶解した溶液を氷冷下にて滴下し、室温下にて2時間攪拌した。反応液を氷水中に注ぎ、酢酸エチルにより2回抽出した。有機相を合わせ、2回水洗後、飽和食塩水により洗浄し、硫酸ナトリウムにより乾燥した。減圧濾過後、濾液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン)により精製し、白色粉末結晶の3-オキソ-4-(4-トリフルオロメチルベンジル)ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル(6.7g、収率91%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.47 (9H, s), 3.27 (2H, t,  $J=5.7$  Hz), 3.62 (2H, t,  $J=5.7$  Hz), 4.18 (2H, s), 4.67 (2H, s), 7.39 (2H, d,  $J=8.1$  Hz), 7.61 (2H, d,  $J=8.1$  Hz)

## 【0513】

## 参考例 65

1-(4-トリフルオロメチルベンジル) ピペラジン-2-オンの製造

参考例 64 で製造した 3-オキソ-4-(4-トリフルオロメチルベンジル) ピペラジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル (6.7 g、18.7 ミリモル) を用い、参考例 63 と同様にして、微黄色粉末の 1-(4-トリフルオロメチルベンジル) ピペラジン-2-オン (4.5 g、収率 93%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

3.06 (2H, t,  $J=5.2\text{ Hz}$ ), 3.24 (2H, t,  $J=5.2\text{ Hz}$ ), 3.62 (2H, s), 4.60 (2H, s), 7.39 (2H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 7.59 (2H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ )。

## 【0514】

## 参考例 66

4'-トリフルオロメトキシビフェニル-4-カルボアルデヒドの製造

1-ブロモ-4-(トリフルオロメトキシ)ベンゼン (1.53 g、6.35 ミリモル)、4-ホルミルベンゼンボロン酸 (1 g、6.67 ミリモル)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (147 mg、0.13 ミリモル)、リン酸カリウム (2.02 g、9.53 ミリモル) 及び DMF (10 ml) の混合物を 100℃ にて 5 時間攪拌した。反応液を室温に戻し、酢酸エチルにより抽出し、3 回水洗後、飽和食塩水により洗浄し、硫酸マグネシウムにより乾燥した。減圧濾過後、濾液を減圧下にて濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( $n$ -ヘキサン/塩化メチレン = 3/1) により精製し、白色粉末の 4'-トリフルオロメトキシビフェニル-4-カルボアルデヒド (1.56 g、収率 92%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

7.33 (2H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.60-7.80 (4H, m), 7.97 (2H, d,  $J=8.2\text{ Hz}$ ), 10.07 (1H, s)。

## 【0515】

参考例 66 と同様にして、対応するヨードベンゼン又は臭化ベンゼン化合物とホルミルベンゼンボロン酸から参考例 67～参考例 73 の化合物を製造した。

【0516】

参考例 67

4'-トリフルオロメチルビフェニル-4-カルボアルデヒド

無色粉末晶、収率 27%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

7.68-7.81 (6H, m), 7.99 (2H, dd,  $J=1.7\text{ Hz}$ , 6.5 Hz), 10.09 (1H, s)。

【0517】

参考例 68

4'-トリフルオロメチルビフェニル-3-カルボアルデヒド

黄色オイル、収率 83%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

7.33 (2H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.60-7.80 (4H, m), 7.97 (2H, d,  $J=8.2\text{ Hz}$ ), 10.07 (1H, s)。

【0518】

参考例 69

4'-ジメチルアミノビフェニル-4-カルボアルデヒド

黄色粉末、収率 46%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

3.03 (6H, s), 6.81 (2H, dd,  $J=2.1\text{ Hz}$ , 6.8 Hz), 7.58 (2H, dd,  $J=2.1\text{ Hz}$ , 6.8 Hz), 7.71 (2H, dd,  $J=1.8\text{ Hz}$ , 6.6 Hz), 7.90 (2H, dd,  $J=1.8\text{ Hz}$ , 6.6 Hz), 10.00 (1H, s)。

【0519】

参考例 70

4'-クロロビフェニル-4-カルボアルデヒド

微黄色粉末結晶、収率 47%

$^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

7.45 (2H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 7.57 (2H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 7.73 (2H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 7.96 (2H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 10.06 (1H, s)。

【0520】

参考例 71

2'-クロロビフェニル-4-カルボアルデヒド

白色粉末結晶、収率 46%

$^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

7.30-7.40 (3H, m), 7.38-7.58 (1H, m), 7.63 (2H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 7.96 (2H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 10.08 (1H, s)。

【0521】

参考例 72

3', 4'-ジクロロビフェニル-4-カルボアルデヒド

白色粉末結晶、収率 24%

$^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

7.46 (1H, dd,  $J=2.1\text{ Hz}$ ,  $8.4\text{ Hz}$ ), 7.56 (1H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 7.70-7.80 (3H, m), 7.97 (2H, dd,  $J=1.8\text{ Hz}$ ,  $6.6\text{ Hz}$ ), 10.07 (1H, s)。

【0522】

参考例 73

4'-メトキシビフェニル-4-カルボアルデヒド

白色粉末結晶、収率 45%

$^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

3.87 (3H, s), 7.01 (2H, d,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 7.59 (2H, d,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 7.72 (2H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 7.93 (2H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 10.04 (1H, s)。

【0523】

## 参考例 74

## 4-ピリジン-3-イル-ベンズアルデヒドの製造

4-ブロモベンズアルデヒド (2 g、10.8ミリモル)、ジエチル (3-ピリジル) ボラン (1.75 g、11.9ミリモル)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (375 mg、0.32ミリモル)、2N-炭酸ナトリウム (10.8 ml、21.6ミリモル) 及びトルエン (40 ml) の混合物を窒素雰囲気下にて、終夜加熱還流した。反応液を室温に戻し、酢酸エチルにより希釈した。水洗後、飽和食塩水により洗浄し、硫酸ナトリウムにより乾燥した。減圧濾過後、濾液を減圧下にて濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル=1/1) により精製し、微黄色粉末結晶の4-(ピリジン-3-イル) ベンズアルデヒド (1.43 g、収率72%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

7.33-7.50 (1H, m), 7.76 (2H, dd,  $J=1.8\text{ Hz}$ , 6.6 Hz), 7.89-8.06 (3H, m), 8.56-8.69 (1H, m), 8.90 (1H, dd,  $J=0.7\text{ Hz}$ , 1.7 Hz), 10.09 (1H, s)。

【0524】

## 参考例 75

## 4-(イミダゾール-1-イル) ベンズアルデヒドの製造

4-フルオロベンズアルデヒド (4.96 g、40ミリモル)、イミダゾール (2.86 g、42ミリモル)、炭酸カリウム (6.08 g、44ミリモル) 及びDMSO (40 ml) の混合物を110℃にて終夜攪拌した。反応液を室温に戻し、氷水 (100 ml) 中に注ぎ、析出晶を濾取した。水洗後、酢酸エチルにより洗浄し、微黄色粉末結晶の4-(イミダゾール-1-イル) ベンズアルデヒド (2.33 g、収率34%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

7.20-7.30 (1H, m), 7.38 (1H, dd,  $J=1.3\text{ Hz}$ , 1.4 Hz), 7.58 (2H, dd,  $J=1.8\text{ Hz}$ , 6.8 Hz), 7.98-8.10 (3H, m), 10.05 (1H, s)。



## 【0525】

対応する出発原料を用い、参考例75と同様にして、参考例76の化合物を製造した。

## 【0526】

## 参考例76

4-(ピペリジン-1-イル)ベンズアルデヒド

黄色粉末結晶、収率46%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.58-1.75 (6H, m), 3.33-3.50 (4H, m), 6.89 (2H, dd,  $J=1.9\text{ Hz}$ ,  $7.0\text{ Hz}$ ), 7.73 (2H, dd,  $J=1.9\text{ Hz}$ ,  $7.0\text{ Hz}$ ), 9.75 (1H, s)。

## 【0527】

## 参考例77

4-(4-トリフルオロメチルフェニル)ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルの製造

4-ブロモベンゾトリフルオリド (3.0 g、13.3ミリモル)、ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル (2.9 g、15.3ミリモル)、ビス(ジベンジリデンアセトン)パラジウム (306 mg、0.53ミリモル)、トリ-*o*-トリルホスフィン (162 mg、0.53ミリモル) 及びtert-ブトキシナトリウム (2.2 g、22.7ミリモル) を窒素雰囲気下トルエン (60 ml) 中にて4時間加熱還流した。反応液に酢酸エチル、水を加え攪拌して沈殿物をセライト濾過により除去した後、濾液を酢酸エチルで抽出した。有機相を飽和食塩水で洗浄し硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濾過した。得られた濾液を減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/塩化メチレン=2/1) により精製し、白色粉末の4-(4-トリフルオロメチルフェニル)ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル (3.8 g、収率87%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.49 (9H, s), 3.21-3.26 (4H, m), 3.56-3.61

(4 H, m), 6.90-6.93 (2 H, m), 7.47-7.51 (2 H, m)。

【0528】

対応する出発原料を用い、参考例77と同様にして、参考例78～参考例84の化合物を製造した。

【0529】

参考例78

4-(4-トリフルオロメトキシフェニル)ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル

白色粉末、収率95%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.48 (9 H, s), 3.09-3.13 (4 H, m), 3.55-3.60 (4 H, m), 6.87-6.91 (2 H, m), 7.10-7.14 (2 H, m)。

【0530】

参考例79

4-(4-ビフェニリル)ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル

白色粉末、収率95%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.49 (9 H, s), 3.16-3.21 (4 H, m), 3.58-3.62 (4 H, m), 6.97-7.01 (2 H, m), 7.27-7.32 (1 H, m), 7.37-7.44 (2 H, m), 7.50-7.58 (4 H, m)。

【0531】

参考例80

4-(4-ジメチルアミノフェニル)ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル

白色粉末、収率79%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1. 48 (9H, s), 2. 87 (6H, s), 2. 96-3. 00 (4H, m), 3. 54-3. 59 (4H, m), 6. 72-6. 77 (2H, m), 6. 87-6. 92 (2H, m)。

【0532】

参考例 81

4-(3-ピリジル) ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル  
白色粉末、収率99%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1. 49 (9H, s), 3. 14-3. 19 (4H, m), 3. 57-3. 62 (4H, m), 7. 17-7. 19 (2H, m), 8. 12-8. 14 (1H, m), 8. 31-8. 33 (1H, m)。

【0533】

参考例 82

4-(4-エトキシカルボニルフェニル) ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

白色粉末、収率42%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1. 37 (3H, t,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 1. 48 (9H, s), 3. 27-3. 32 (4H, m), 3. 56-3. 60 (4H, m), 4. 33 (2H, q,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 6. 84-6. 88 (2H, m), 7. 92-7. 96 (2H, m)。

【0534】

参考例 83

4-(4-メチルフェニル) ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

白色粉末、収率55%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1. 48 (9H, s), 2. 27 (3H, s), 3. 04-3. 09 (4H, m), 3. 55-3. 59 (4H, m), 6. 82-6. 87 (2H, m), 7.

0.6-7.10 (2H, m)。

【0535】

参考例 84

4-(4-シアノフェニル) ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

白色粉末、収率 86%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.49 (9H, s), 3.28-3.33 (4H, m), 3.56-3.60 (4H, m), 6.83-6.87 (2H, m), 7.49-7.53 (2H, m)。

【0536】

参考例 85

1-(4-トリフルオロメチルフェニル) ピペラジンの製造

参考例 77 で製造した 4-(4-トリフルオロメチルフェニル) ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (3.8g、11.5mmol) を塩化メチレン (40ml) に溶解し、トリフルオロ酢酸 (10ml) を滴下して加え室温で終夜攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和して塩化メチレンで抽出した。有機相を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濾過した。得られた濾液を減圧濃縮して白色粉末の 1-(4-トリフルオロメチルフェニル) ピペラジン (2.5g、収率 96%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

3.01-3.06 (4H, m), 3.21-3.26 (4H, m), 6.92 (2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.48 (2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ )。

【0537】

対応する出発原料を用い、参考例 85 と同様にして、参考例 86 ~ 参考例 89 の化合物を製造した。

【0538】

参考例 86

1-(4-トリフルオロメトキシフェニル) ピペラジン

白色粉末、収率100%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.61 (1H, s), 3.00-3.05 (4H, m), 3.10-3.15 (4H, m), 6.85-6.92 (2H, m), 7.08-7.13 (2H, m)。

【0539】

参考例 87

1-(4-ジメチルアミノフェニル) ピペラジン

白色粉末、収率99%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.60 (1H, br), 2.86 (6H, s), 3.01 (8H, br), 6.71-6.78 (2H, m), 6.87-6.92 (2H, m)。

【0540】

参考例 88

1-(3-ピリジル) ピペラジン

白色粉末、収率100%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

2.09 (1H, s), 3.03-3.09 (4H, m), 3.14-3.20 (4H, m), 7.16-7.18 (2H, m), 8.09-8.11 (1H, m), 8.31 (1H, s)。

【0541】

参考例 89

1-(4-エトキシカルボニルフェニル) ピペラジン

白色粉末、収率95%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.37 (3H, t,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 1.84 (1H, s), 3.00-3.04 (4H, m), 3.26-3.31 (4H, m), 4.33 (2H, q,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 6.83-6.89 (2H, m), 7.89-7.96 (2H, m)。

## 【0542】

## 参考例 90

4-(ピペラジン-1-イル)安息香酸 tert-ブチルエステルの製造

4-ブロモ安息香酸 tert-ブチルエステル (4.8 g、18.8 ミリモル)、ピペラジン (9.7 g、0.11 モル)、酢酸パラジウム (85 mg、0.38 ミリモル)、(S)-(-)-BINAP (352 mg、0.57 ミリモル) 及び tert-ブトキシナトリウム (2.7 g、28.2 ミリモル) をトルエン (50 ml) 中、窒素雰囲気下にて 2 時間加熱還流した。反応液に酢酸エチル、水を加え攪拌して沈殿物をセライト濾過により除去した後、濾液を酢酸エチルで抽出した。有機相を飽和食塩水で洗浄し硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濾過した。得られた濾液を減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/メタノール=5/1) により精製し、灰色粉末の 4-(ピペラジン-1-イル)安息香酸 tert-ブチルエステル (3.8 g、収率 77%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.57 (9H, s), 3.00-3.04 (4H, m), 3.24-3.29 (4H, m), 6.83-6.87 (2H, m), 7.85-7.89 (2H, m)。

## 【0543】

## 参考例 91

ピペラジン-1-カルボン酸 4-トリフルオロメトキシベンジルエステルの製造

4-トリフルオロメトキシベンジルアルコール (25 g、130.11 ミリモル) 及びクロロギ酸フェニル (20.37 g、130.11 ミリモル) を酢酸エチル (125 ml) に溶解し、3℃まで冷却した。ピリジン (11.6 ml、143.12 ミリモル) を酢酸エチル (50 ml) に溶解した溶液を 15℃以下にて 35 分かけて滴下した。同温度下にて 30 分攪拌した。反応液を水、3 規定塩酸、10%炭酸カリウム水溶液、飽和食塩水の順に洗浄し、硫酸ナトリウムにより乾燥した。減圧濾過後、濾液を減圧下にて濃縮し、カーボネートを無色オイルとして得た。ピペラジン (33.62 g、390.34 ミリモル) をメタノー

ル (125 ml) に溶解し、3℃まで冷却した。そこへ先程のカーボネートを酢酸エチル (50 ml) に溶解した溶液を10℃以下にて25分かけて滴下した。同温度下にて1時間攪拌した。反応液を減圧下にて濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/メタノール=10/1) により精製した。無色オイルのピペラジン-1-カルボン酸4-トリフルオロメトキシベンジルエステル (35.33 g、収率89%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

2.57-2.96 (4H, m), 3.42-3.63 (4H, m), 5.13 (2H, s), 7.21 (2H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 7.39 (2H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ )。

【0544】

#### 参考例92

ピペラジン-1-カルボン酸3-(4-トリフルオロメチルフェニル)-2-プロペニルエステルの製造

3-(4-トリフルオロメチルフェニル)-2-プロペン-1-オール (1 g、4.95ミリモル)、クロロギ酸フェニル (0.72 ml、5.69ミリモル) 及び酢酸エチル (5 ml) の混合物に、氷冷下にてピリジン (0.5 ml、6.18ミリモル) を酢酸エチル (2 ml) に溶解した溶液を徐々に滴下した。室温下にて1時間攪拌した。反応液を水、3規定塩酸、10%炭酸カリウム水溶液、飽和食塩水の順に洗浄し、硫酸ナトリウムにより乾燥した。減圧濾過後、濾液を減圧下にて濃縮し、カーボネートを無色オイルとして得た。ピペラジン (1.28 g、14.84ミリモル) をメタノール (5 ml) に溶解し、氷冷下にて先程のカーボネートを酢酸エチル (5 ml) に溶解した溶液を徐々に滴下した。室温下にて2.5時間攪拌した。反応液を減圧下にて濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/メタノール=10/1) により精製した。無色オイルのピペラジン-1-カルボン酸3-(4-トリフルオロメチルフェニル)-2-プロペニルエステル (1.4 g、収率90%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

2.75-2.95 (4H, m), 3.43-3.57 (4H, m), 4.78

(2 H, d d,  $J=1.2$  Hz,  $6.0$  Hz),  $6.33-6.43$  (1 H, m),  $6.66$  (1 H, d,  $16.0$  Hz),  $7.48$  (2 H, d,  $J=8.4$  Hz),  $7.57$  (2 H, d,  $J=8.4$  Hz)。

【0545】

対応する出発原料を用い、参考例 92 と同様にして、参考例 93 の化合物を製造した。

【0546】

参考例 93

ピペラジン-1-カルボン酸 3-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-2-プロペニルエステル

無色オイル、収率 90%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

$2.75-2.88$  (4 H, m),  $3.44-3.52$  (4 H, m),  $4.75$  (2 H, d d,  $J=1.3$  Hz,  $6.2$  Hz),  $6.29$  (1 H, d t,  $J=6.2$  Hz,  $15.9$  Hz),  $6.62$  (1 H, d,  $J=15.9$  Hz),  $7.15-7.18$  (2 H, m),  $7.38-7.42$  (2 H, m)。

【0547】

参考例 94

4-(4-クロロフェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-1-カルボニルクロリドの製造

4-(4-クロロフェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン塩酸塩 (1 g、4.3 ミリモル)、ピリジン (680 mg、8.6 ミリモル)、トリホスゲン (430 mg、1.45 ミリモル) 及びトルエン (20 ml) の混合物を 3 時間加熱還流した。反応液を室温に戻し、ジエチルエーテルにより希釈した。10% 塩酸、水、飽和食塩水の順に洗浄し、硫酸マグネシウムにより乾燥した。減圧濾過後、濾液を減圧下にて濃縮し、黄色オイルの 4-(4-クロロフェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-1-カルボニルクロリド (1 g、収率 90%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:



2. 51-2. 72 (2H, m), 3. 81-4. 00 (2H, m), 4. 26-4. 40 (2H, m), 5. 93-6. 09 (1H, m), 7. 16-7. 35 (4H, m)。

【0548】

参考例 95

1-ベンジル-4-(4-トリフルオロメチルフェニル)ピペリジン-4-オール  
の製造

4-プロモベンゾトリフルオリド (1g、4.44ミリモル)をTHF (15ml)に溶解し、-70℃にてn-ブチルリチウム (1.5M)ヘキサン溶液 (3.1ml、4.67ミリモル)を滴下した。同温度下にて1-ベンジル-4-ピペリドン<sup>5</sup>をTHF (15ml)に溶解した溶液を滴下し、2時間攪拌後、室温下にて2時間攪拌した。酢酸エチルにより希釈し、水、飽和食塩水の順に洗浄し、硫酸ナトリウムにより乾燥した。減圧濾過後、濾液を減圧下にて濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/アセトン=2/1)により精製し、白色粉末結晶の1-ベンジル-4-(4-トリフルオロメチルフェニル)ピペリジン-4-オール (692mg、収率46%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

1. 60-1. 78 (2H, m), 2. 07-2. 25 (2H, m), 2. 38-2. 54 (2H, m), 2. 74-2. 87 (2H, m), 3. 59 (2H, s), 7. 20-7. 38 (5H, m), 7. 51-7. 67 (4H, m)。

【0549】

参考例 96

1-ベンジル-4-(4-トリフルオロメチルフェニル)-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジンの製造

参考例 95で製造した1-ベンジル-4-(4-トリフルオロメチルフェニル)ピペリジン-4-オール (692mg、2.06ミリモル)、濃塩酸 (4.5ml)、及び酢酸 (10ml)の混合物を終夜、加熱還流した。反応液を室温に戻し、塩化メチレンにより希釈した。水、10%苛性ソーダ、飽和食塩水の順に洗浄し、硫酸ナトリウムにより乾燥した。減圧濾過後、濾液を減圧下にて濃縮し

た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（*n*-ヘキサン／アセトン＝4／1）により精製し、微黄色粉末結晶の1-ベンジル-4-（4-トリフルオロメチルフェニル）-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン（528mg、収率80%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

2.50–2.60 (2H, m), 2.62–2.76 (2H, m), 3.11–3.22 (2H, m), 3.65 (2H, s), 6.10–6.20 (1H, m), 7.20–7.54 (9H, m)。

【0550】

#### 参考例 97

4-（4-トリフルオロメチルフェニル）-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン塩酸塩の製造

参考例 96 で製造した1-ベンジル-4-（4-トリフルオロメチルフェニル）-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン（2g、6.3ミリモル）を塩化メチレン（20ml）に溶解し、窒素雰囲気下、氷冷下にて2-クロロエチルクロロホルメート（1.67g、11.68ミリモル）を滴下し、同温度下にて3時間攪拌した。メタノール（20ml）を加え、1時間加熱還流した。反応液を室温に戻し、ジエチルエーテルを加え、析出する結晶を濾取することにより白色粉末結晶の4-（4-トリフルオロメチルフェニル）-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン塩酸塩（1.44g、収率87%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm:

2.64–2.80 (2H, m), 3.18–3.34 (2H, m), 3.68–3.80 (2H, m), 6.25–6.39 (1H, m), 7.61–7.80 (4H, m)。

【0551】

#### 参考例 98

4-（4-トリフルオロメチルフェニル）-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-1-カルボニルクロリドの製造

参考例 97 で製造した4-（4-トリフルオロメチルフェニル）-1, 2, 3,

、6-テトラヒドロピリジン塩酸塩 (300 mg、1.14 ミリモル)、ピリジン (0.18 ml、2.28 ミリモル) 及びトリホスゲン (112 mg、0.38 ミリモル) を用い、参考例 94 と同様にして、黄色オイルの 4-(4-トリフルオロメチルフェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-1-カルボニルクロリド (220 mg、収率 67%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

2.57-2.75 (2H, m), 3.82-4.00 (2H, m), 4.25-4.4 (2H, m), 6.05-6.16 (1H, m), 7.47 (2H, d,  $J=8.2\text{ Hz}$ ), 7.59 (2H, d,  $J=8.2\text{ Hz}$ )。

#### 【0552】

##### 参考例 99

4-(4-クロロフェニル) ピペリジン塩酸塩の製造

4-(4-クロロフェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン塩酸塩 (2 g、8.7 ミリモル) をエタノール (100 ml) に溶解し、酸化白金 (100 mg) を触媒に用いて室温下にて常圧接触還元を行った。反応液をセライト濾過し、濾液を減圧下にて濃縮した。残渣をジエチルエーテル処理することによって得られる結晶を濾取し、淡灰粉末の 4-(4-クロロフェニル) ピペリジン塩酸塩 (1.9 g、収率 94%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm:

1.75-1.95 (4H, m), 2.74-3.05 (3H, m), 3.25-3.44 (2H, m), 7.25 (2H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 7.38 (2H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ )。

#### 【0553】

##### 参考例 100

4-(4-トリフルオロメチルフェニル) ピペリジンの製造

参考例 97 で製造した 4-(4-トリフルオロメチルフェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン塩酸塩 (528 mg、1.66 ミリモル) を酢酸 (5 ml) に溶解し、10%パラジウム/炭素 (50 mg) を触媒に用いて室温下にて常圧接触還元を行った。反応液をセライト濾過し、濾液を減圧下にて濃縮し

た。残渣を塩化メチレンに溶解し、水、10%苛性ソーダ、飽和食塩水の順に洗浄し、硫酸ナトリウムにより乾燥した。減圧濾過後、濾液を減圧下にて濃縮し、黄色オイルの4-(4-トリフルオロメチルフェニル)ピペリジン(400mg、定量的)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.72-2.00 (4H, m), 2.61-2.84 (3H, m), 3.07-3.27 (2H, m), 7.32 (2H, d,  $J=8.2\text{ Hz}$ ), 7.56 (2H, d,  $J=8.2\text{ Hz}$ )。

【0554】

#### 参考例101

4-(4-トリフルオロメチルフェニル)ピペリジン-1-カルボニルクロリドの製造

参考例100で製造した4-(4-トリフルオロメチルフェニル)ピペリジン(760mg、3.32ミリモル)を用い、参考例94と同様にして、淡茶オイルの4-(4-トリフルオロメチルフェニル)ピペリジン-1-カルボニルクロリド(粗製体)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.65-1.84 (2H, m), 1.86-2.02 (2H, m), 2.77-3.28 (3H, m), 4.42-4.60 (2H, m), 7.32 (2H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 7.59 (2H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ )。

【0555】

#### 参考例102

2-[3-(4-トリフルオロメチルフェニル)-2-プロペニル]フタルイミドの製造

4-(トリフルオロメチル)シンナミルアルコール(3g、14.84ミリモル)をTHF(60ml)に溶解し、フタルイミド(2.84g、19.29ミリモル)及びトリフェニルホスフィン(5.84g、22.26ミリモル)を加え、アゾジカルボン酸ジエチル(3.87g、22.26ミリモル)をTHF(20ml)に溶解した溶液を徐々に滴下した。この混合物を室温下にて3時間攪

拌した。反応液を減圧下にて濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（*n*-ヘキサン／塩化メチレン＝1／1）により精製し、白色粉末の2-[3-(4-トリフルオロメチルフェニル)-2-プロペニル]フタルイミド（4.57 mg、収率93%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

4.47 (2H, dd,  $J=1.2\text{ Hz}$ ,  $6.3\text{ Hz}$ ), 6.27-6.41 (1H, m), 6.68 (1H, d,  $J=15.9\text{ Hz}$ ), 7.44 (2H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 7.54 (2H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 7.74 (2H, dd,  $J=2.0\text{ Hz}$ ,  $7.0\text{ Hz}$ ), 7.85 (2H, dd,  $J=2.0\text{ Hz}$ ,  $7.0\text{ Hz}$ )。

#### 【0556】

##### 参考例103

##### 3-(4-トリフルオロメチルフェニル)-2-プロペニルアミンの製造

参考例102で製造した2-[3-(4-トリフルオロメチルフェニル)-2-プロペニル]フタルイミド（4.57 g、13.79ミリモル）、ヒドラジン水和物（897 mg、17.93ミリモル）及びエタノール（80 ml）の混合物を3時間加熱還流した。反応液を室温に戻し、減圧濾過し、濾液を減圧下にて濃縮した。残渣に酢酸エチルを加え、1規定苛性ソーダ、飽和食塩水の順に洗浄し、硫酸マグネシウムにより乾燥した。減圧濾過後、濾液を減圧下にて濃縮し、淡茶粉末結晶の3-(4-トリフルオロメチルフェニル)-2-プロペニルアミン（2.78 g、定量的）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

3.51 (2H, d,  $J=4.7\text{ Hz}$ ), 6.31-6.47 (1H, m), 6.55 (1H, d,  $J=16.0\text{ Hz}$ ), 7.45 (2H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 7.55 (2H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ )。

#### 【0557】

##### 参考例104

ピペラジン-1-イル-(5-クロロベンゾフラン-2-イルメチレン)アミンの製造

1-アミノピペラジン (29 g、287ミリモル) をイソプロピルアルコール (173 ml) に溶解し、5-クロロベンゾフラン-2-アルデヒド (34.5 g、191ミリモル) を加え、室温下にて16時間撹拌した。反応液を減圧下にて濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、黄色粉末結晶のピペラジン-1-イル- (5-クロロベンゾフラン-2-イルメチレン) アミン (49.49 g、収率98%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

2.95-3.10 (4H, m), 3.17-3.29 (4H, m), 6.70 (1H, s), 7.20 (1H, dd,  $J = 2.1\text{ Hz}$ ,  $8.7\text{ Hz}$ ), 7.38-7.52 (3H, m)。

【0558】

#### 参考例105

ピペラジン-1-イル- (4-トリフルオロメチルベンジリデン) アミンの製造

ピペラジン-1-イル-カルバミン酸 *tert*-ブチルエステル (403 mg、2.0ミリモル) を塩化メチレン (4 ml) に懸濁し、トリフルオロ酢酸 (1.6 ml) を加え、室温で5分間撹拌した。反応混合液に4- (トリフルオロメチル) ベンズアルデヒド (0.3 ml、2.2ミリモル) を加え、室温下にて1時間撹拌した。反応液を炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下にて濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/メタノール=9/1) により精製し、白色固体のピペラジン-1-イル- (4-トリフルオロメチルベンジリデン) アミン (432 mg、収率84%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

3.00-3.29 (8H, m), 7.43-7.62 (3H, m), 7.68 (2H, d,  $J = 8.2\text{ Hz}$ )。

【0559】

#### 参考例106

ピペラジン-1-イル- (4-トリフルオロメトキシベンジリデン) アミンの製造

4-ベンジルピペラジン-1-イルアミン (43.18 g、225ミリモル) にエタノール (400 ml) を加え、水酸化パラジウム/炭素 (6.50 g) のエタノール (30 ml) 懸濁液を加え、水素雰囲気下、室温で3時間、50℃で2時間攪拌した。反応混合液をセライト濾過し、濾液に4-(トリフルオロメトキシ)ベンズアルデヒド (42.92 g、225ミリモル) を加え、室温下にて1.5時間攪拌した。反応混合液を減圧下にて濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/メタノール=10/1) により精製し、微黄色粉末結晶のピペラジン-1-イル- (4-トリフルオロメトキシベンジリデン) アミン (56.88 g、収率93%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

3.00-3.23 (8H, m), 7.18 (2H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.58 (1H, s), 7.62 (2H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ )。

#### 【0560】

対応する出発原料を用い、参考例106と同様にして、参考例107の化合物を製造した。

#### 【0561】

##### 参考例107

ピペラジン-1-イル- (5-トリフルオロメチルベンゾフラン-2-イルメチレン) アミン

微黄色粉末結晶、収率77%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

3.00-3.14 (4H, m), 3.23-3.32 (4H, m), 6.79 (1H, s), 7.41-7.59 (3H, m), 7.82 (1H, s)。

#### 【0562】

##### 参考例108

(4-ベンジルピペラジン-1-イル) - (4-トリフルオロメチルフェニル) アミンの製造

4-ブロモベンゾトリフルオリド (3.00 g、13.3ミリモル)、4-ベンジルピペラジン-1-イルアミン (3.06 g、16.0ミリモル)、酢酸バ

ラジウム (60 mg、0.267 ミリモル)、(S) - (−) - BINAP (174 mg、0.280 ミリモル)、tert-ブトキシナトリウム (1.92 g、20.0 ミリモル) を窒素雰囲気下トルエン (60 ml) 中にて7時間加熱還流した。水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機相を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濾過した。得られた濾液を減圧乾燥後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/アセトン=4/1) により精製し、微黄色液体の (4-ベンジルピペラジン-1-イル) - (4-トリフルオロメチルフェニル) アミン (2.666 g、収率59%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

2.58 (4H, br), 2.76 (4H, br), 3.55 (2H, s), 4.65 (1H, br), 6.90 (2H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 7.23-7.35 (5H, m), 7.41 (2H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ )。

#### 【0563】

##### 参考例109

ピペラジン-1-イル- (4-トリフルオロメチルフェニル) アミンの製造

参考例108で製造した (4-ベンジルピペラジン-1-イル) - (4-トリフルオロメチルフェニル) アミンをエタノール (50 ml) に溶解した。10%パラジウム/炭素 (0.53 g) を加え、水素雰囲気下、室温で6時間攪拌した。さらに60℃で10時間攪拌した。反応液をセライト濾過後、濾液に10%パラジウム/炭素 (0.53 g) を加え、水素雰囲気下、60℃で8時間攪拌した。10%パラジウム/炭素をセライトで濾去後、濾液を減圧下濃縮した。得られた固体を減圧乾燥し、無色固体のピペラジン-1-イル- (4-トリフルオロメチルフェニル) アミン (1.76 g、収率90%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

2.71 (4H, br), 3.00 (4H, t,  $J=4.8\text{ Hz}$ ), 4.71 (1H, br), 6.92 (2H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 7.42 (2H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ )。

#### 【0564】

##### 参考例110



#### 4-(3-フェニル-2-プロペニルオキシ)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルの製造

4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (0.396 g、1.97 ミリモル) を DMF (5 ml) に溶解し、水素化ナトリウムを (0.086 g、2.16 ミリモル) を加え室温 1 時間攪拌した。氷冷下、シンナミルクロリド (0.300 g、1.97 ミリモル) を加え、室温まで昇温後、終夜で攪拌した。酢酸エチルで抽出後、有機相を合わせ、水及び飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濾過し、濾液を減圧下にて濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル=6/1) により精製し、黄色液体の 4-(3-フェニル-2-プロペニルオキシ)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (0.314 g、収率 50%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.46 (9H, s), 1.48-1.59 (2H, m), 1.81-1.93 (2H, m), 3.01-3.15 (2H, m), 3.50-3.61 (1H, m), 3.74-3.87 (2H, m), 4.19 (1H, d,  $J=5.9\text{ Hz}$ ), 4.19 (1H, d,  $J=5.9\text{ Hz}$ ), 6.29 (1H, ddd,  $J=5.9\text{ Hz}$ ,  $5.9\text{ Hz}$ ,  $15.9\text{ Hz}$ ), 6.61 (1H, d,  $J=15.9\text{ Hz}$ ), 7.18-7.43 (5H, m)。

【0565】

#### 参考例 111

#### 4-(3-フェニル-2-プロペニルオキシ)ピペリジンの製造

参考例 110 で製造した 4-(3-フェニル-2-プロペニルオキシ)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (0.314 g、0.989 ミリモル) をエタノール (10 ml) に溶解し、6 規定塩酸 (3 ml、18 ミリモル) を加え 60℃ で 1 時間攪拌した。反応液を水酸化ナトリウム水溶液でアルカリ性にした後、塩化メチレンで抽出した。有機相を合わせ、飽和食塩水で洗浄した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濾過した。得られた濾液を減圧下にて濃縮し、減圧下乾燥することにより黄色液体の 4-(3-フェニル-2-プロ

ペニルオキシ) ピペリジン (0.198 g、収率 92%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.40–1.57 (2H, m), 1.91–2.02 (2H, m), 2.56–2.70 (2H, m), 3.12 (2H, ddd,  $J=4.2\text{ Hz}$ ,  $4.2\text{ Hz}$ ,  $12.8\text{ Hz}$ ), 3.42–3.52 (1H, m), 4.19 (2H, d,  $J=5.9\text{ Hz}$ ), 4.19 (2H, d,  $J=5.9\text{ Hz}$ ), 6.30 (1H, ddd,  $J=5.9\text{ Hz}$ ,  $5.9\text{ Hz}$ ,  $15.9\text{ Hz}$ ), 6.57 (1H, d,  $J=15.9\text{ Hz}$ ), 7.20–7.43 (5H, m)。

#### 【0566】

##### 参考例 112

4-[3-(4-クロロフェニル)-2-プロペニルオキシ]ピペリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステルの製造

4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル (3.58 g、17.8ミリモル) を DMF (30 ml) に溶解し、水素化ナトリウムを 0.71 g (17.8ミリモル) を加え室温 2 時間攪拌した。

#### 【0567】

一方、4-クロロシンナミルアルコール (3.00 g、17.8ミリモル) を塩化メチレン (60 ml) に溶解し、トリエチルアミン (5 ml、35.6ミリモル) 及びメタンスルホニルクロライド (2.1 ml、26.7ミリモル) を氷冷下滴下し、室温で 1.5 時間攪拌した。水を加え塩化メチレンで抽出し、有機相を合わせ、塩酸水溶液、重曹水及び飽和食塩水で洗浄した。有機相を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濾過し、濾液を減圧下にて濃縮した。残渣を DMF 10 ml に溶解した。

#### 【0568】

この溶液に、先に調整した DMF 溶液を氷冷下にて加え、室温まで昇温後終夜で攪拌した。酢酸エチルで抽出後、有機相を合わせ、水及び飽和食塩水で洗浄した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濾過し、濾液を減圧下にて濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-ヘキサン/酢酸エチル = 6/1) により精製し、黄色液体の 4-[3-(4-クロロフェニル)-2-プロ

ペニルオキシ] ピペリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル (0.759 g、収率 12%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.46 (9H, s), 1.50-1.62 (2H, m), 1.83-1.94 (2H, m), 3.03-3.14 (2H, m), 3.53-3.58 (1H, m), 3.77-3.83 (2H, m), 4.17 (1H, d,  $J=5.7\text{ Hz}$ ), 4.18 (1H, d,  $J=5.7\text{ Hz}$ ), 6.27 (1H, ddd,  $J=5.7\text{ Hz}$ ,  $5.7\text{ Hz}$ ,  $15.9\text{ Hz}$ ), 6.57 (1H, d,  $J=15.9\text{ Hz}$ ), 7.20-7.33 (4H, m)。

#### 【0569】

##### 参考例 113

4-[3-(4-クロロフェニル)-2-プロペニルオキシ] ピペリジンの製造

参考例 112 で製造した 4-[3-(4-クロロフェニル)-2-プロペニルオキシ] ピペリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル (0.350 g、0.995 ミリモル) を用い、参考例 111 と同様にして、茶色液体の 4-[3-(4-クロロフェニル)-2-プロペニルオキシ] ピペリジン (0.291 g、定量的) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.38-1.56 (2H, m), 1.91-2.01 (2H, m), 2.55-2.69 (2H, m), 3.11 (2H, ddd,  $J=4.0\text{ Hz}$ ,  $4.0\text{ Hz}$ ,  $13.0\text{ Hz}$ ), 3.39-3.51 (1H, m), 4.18 (2H, d,  $J=5.8\text{ Hz}$ ), 6.28 (1H, ddd,  $J=5.8\text{ Hz}$ ,  $5.8\text{ Hz}$ ,  $15.9\text{ Hz}$ ), 6.57 (1H, d,  $J=15.9\text{ Hz}$ ), 7.25-7.35 (4H, m)。

#### 【0570】

##### 参考例 114

4-[3-(4-クロロフェニル)プロポキシ] ピペリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステルの製造

参考例 112 で製造した 4-[3-(4-クロロフェニル)-2-プロペニル

オキシ] ピペリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル (0.37 g、1.05 ミリモル) をエタノール (10 ml) に溶解し、酸化白金 (37 mg) を触媒に用いて室温下にて常圧接触還元を行った。反応液をセライト濾過し、濾液を減圧下にて濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル=4/1) により精製し、黄色液体の 4-[3-(4-クロロフェニル) プロポキシ] ピペリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル (0.151 g、収率 40%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.40-1.51 (2H, m), 1.46 (9H, s), 1.77-1.90 (4H, m), 2.67 (2H, t,  $J=7.9$  Hz), 3.02-3.12 (2H, m), 3.38-3.45 (3H, m), 3.73-3.79 (2H, m), 7.11 (2H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.24 (1H, d,  $J=8.4$  Hz)。

【0571】

#### 参考例 115

#### 4-[3-(4-クロロフェニル) プロポキシ] ピペリジンの製造

参考例 114 で製造した 4-[3-(4-クロロフェニル) プロポキシ] ピペリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステルを (0.151 g、0.427 ミリモル) を塩化メチレン (4 ml) に溶解し、トリフルオロ酢酸を加え室温で終夜攪拌した。水酸化ナトリウム水溶液でアルカリ性にした後、塩化メチレンで 2 回抽出した。有機相を合わせ飽和食塩水で洗浄した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濾過した。得られた濾液を減圧下にて濃縮し、減圧下乾燥することにより茶色液体の 4-[3-(4-クロロフェニル) プロポキシ] ピペリジン (0.109 g、収率 92%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.35-1.51 (2H, m), 1.83-1.94 (4H, m), 2.54-2.70 (4H, m), 3.03-3.14 (2H, m), 3.22-3.38 (1H, m), 3.43 (2H, t,  $J=6.3$  Hz), 7.12 (2H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.25 (2H, d,  $J=8.4$  Hz)。

## 【0572】

## 参考例 116

4-[2-(4-クロロフェニル)エトキシ]ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

(4-クロロベンジル)-トリフェニル-ホスホニウムクロリド (1.191 g、2.81ミリモル) を DMSO (20 ml) に溶解し、氷冷下水素化ナトリウム (0.118 g、2.95ミリモル) を加え室温で1時間攪拌した。そこへ4-ホルミルオキシピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (0.500 g、2.34ミリモル) を加え、室温で終夜攪拌した。酢酸エチルで抽出後、有機相を合わせ、水及び飽和食塩水で洗浄した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濾過し、濾液を減圧下にて濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/ヘキサン=9/1) により精製し、無色液体を得た。

## 【0573】

得られた液体を用い、参考例 114 と同様の方法により、無色液体の 4-[2-(4-クロロフェニル)エトキシ]ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (0.127 g、収率 16%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.45 (9H, s), 1.71-1.79 (2H, m), 2.83 (2H, t,  $J=6.9\text{ Hz}$ ), 3.02-3.13 (2H, m), 3.38-3.44 (1H, m), 3.62-3.75 (4H, m), 7.15 (2H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 7.25 (2H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ )。

## 【0574】

## 参考例 117

4-[2-(4-クロロフェニル)エトキシ]ピペリジンの製造

参考例 116 で製造した 4-[2-(4-クロロフェニル)エトキシ]ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (0.127 g、0.374ミリモル) を用い、参考例 115 と同様にして、無色液体の 4-[2-(4-クロロフェニル)エトキシ]ピペリジン (0.080 g、収率 89%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.37-1.48 (2H, m), 1.84-1.91 (2H, m), 2.53-2.63 (2H, m), 2.83 (2H, t,  $J=7.0\text{ Hz}$ ), 3.01-3.09 (2H, m), 3.25-3.41 (1H, m), 3.64 (2H, t,  $J=7.0\text{ Hz}$ ), 7.15 (2H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 7.25 (2H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ )。

【0575】

参考例 118

1- (2-ニトロビニル) -4-トリフルオロメチルベンゼンの製造

4-トリフルオロメチルベンズアルデヒド (3.00 g、17.2ミリモル) をニトロメタン (10 ml) に溶解し、酢酸アンモニウム (1.341 g、17.4ミリモル) を加え2時間過熱環流した。水を加え塩化メチレンで抽出し、有機相を合わせ飽和食塩水で洗浄した。有機相を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濾過し、濾液を減圧下にて濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル=9/1) により精製し、微黄色固体の1- (2-ニトロビニル) -4-トリフルオロメチルベンゼン (1.596 g、収率43%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

7.58-7.74 (5H, m), 8.02 (1H, d,  $J=13.8\text{ Hz}$ )。

【0576】

参考例 119

2- (4-トリフルオロメチルフェニル) エチルアミンの製造

水素化リチウムアルミニウム (0.558 g、14.7ミリモル) をTHF (10 ml) に懸濁した。そこに参考例118で製造した1- (2-ニトロビニル) -4-トリフルオロメチルベンゼン (1.596 g、7.35ミリモル) をTHF (10 ml) に溶解した溶液を氷冷下滴下し、2時間加熱環流した。メタノールを発砲しなくなるまでゆっくりと加えた。水 (0.6 ml)、15%水酸化ナトリウム水溶液 (0.6 ml)、水 (1.8 ml) の順に加え、析出物を濾去した。濾液を減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー

ー（塩基性シリカゲル、塩化メチレン／*n*-ヘキサン＝4／1）により精製し、橙色液体の2-（4-トリフルオロメチルフェニル）エチルアミン（0.431 g、収率3.1%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

2.81 (2H, t,  $J=6.9\text{ Hz}$ ), 3.03 (2H, t,  $J=6.9\text{ Hz}$ ), 7.32 (2H, d,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 7.56 (2H, d,  $J=8.0\text{ Hz}$ )。

【0577】

参考例120

N-（1-ベンジルピペリジン-4-イル）-N-〔2-（4-トリフルオロメチルフェニル）エチル〕カルバミン酸tert-ブチルエステルの製造

参考例119で製造した2-（4-トリフルオロメチルフェニル）エチルアミン（0.431 g、2.28ミリモル）及び1-ベンジル-4-ピペリドン（0.517 g、2.73ミリモル）をメタノール（15 ml）に溶解し、シアノトリヒドロホウ酸ナトリウム（0.429 g、6.83ミリモル）及び酢酸（0.52 ml、9.11ミリモル）を加え、室温終夜で撹拌した。減圧濃縮後、酢酸エチルで抽出した。有機相を合わせ、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濾過し、濾液を減圧下にて濃縮した。得られた残渣をメタノール（5 ml）に溶解し、二炭酸ジtert-ブチル（0.597 g、2.74ミリモル）を加え室温で終夜撹拌した。酢酸エチルで抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水で洗浄した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濾過し、濾液を減圧下にて濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（*n*-ヘキサン／酢酸エチル＝3／1）により精製し、無色液体の（1-ベンジルピペリジン-4-イル）-N-〔2-（4-トリフルオロメチルフェニル）エチル〕カルバミン酸tert-ブチルエステル（0.437 g、収率41%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.55 (9H, s), 1.59-1.73 (4H, m), 1.90-2.10 (2H, m), 2.82-2.96 (4H, m), 3.24-3.28 (2H,

m), 3.49 (2H, s), 4.00 (1H, b), 7.26-7.31 (m, 7H), 7.54 (2H, d,  $J=8.0\text{ Hz}$ )。

### 【0578】

#### 参考例 121

N-(ピペリジン-4-イル)-N-[2-(4-トリフルオロメチルフェニル)エチル]カルバミン酸tert-ブチルエステルの製造

参考例 120 で製造した (1-ベンジルピペリジン-4-イル)-N-[2-(4-トリフルオロメチルフェニル)エチル]カルバミン酸tert-ブチルエステル (0.437 g、0.944 ミリモル) をエタノール (20 ml) に溶解し、20% 水酸化パラジウム/炭素 (100 mg) を触媒に用いて室温下にて常圧接触還元を行った。反応液をセライト濾過し、濾液を減圧下にて濃縮することにより、無色液体の N-(ピペリジン-4-イル)-N-[2-(4-トリフルオロメチルフェニル)エチル]カルバミン酸tert-ブチルエステル (0.332 g、収率 94%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.49 (9H, s), 1.51-1.80 (4H, m), 2.62-3.49 (9H, m), 7.28-7.31 (2H, m), 7.54 (2H, d,  $J=8.0\text{ Hz}$ )。

### 【0579】

#### 参考例 122

4-(4-トリフルオロメチルベンジルオキシ)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルの製造

4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル (1.88 g、9.34 ミリモル) を THF (20 ml) に溶解した。この溶液に、氷冷下、水素化ナトリウム (411 mg、10.3 ミリモル) を加え、1 時間撹拌した。この混合物に 4-(トリフルオロメチル)ベンジルブロミド (2.23 g、9.34 ミリモル) を加え、室温で 2 時間撹拌した。反応液に水を加え、塩化メチレンで抽出した。この抽出液を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濾過して、得られた濾液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクログラフィー (塩化メ



チレン／メタノール＝100／1)により精製し、淡黄色油状物質の4-(4-トリフルオロメチルベンジルオキシ)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(2.56g、収率76%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.46 (9H, s), 1.51-1.67 (2H, m), 1.83-1.91 (2H, m), 3.07-3.18 (2H, m), 3.52-3.63 (1H, m), 3.73-3.83 (2H, m), 4.61 (2H, m), 7.46 (2H, d,  $J=8.2\text{ Hz}$ ), 7.60 (2H, d,  $J=8.2\text{ Hz}$ )。

#### 【0580】

対応する出発原料を用い、参考例122と同様にして、参考例123の化合物を製造した。

#### 【0581】

##### 参考例123

4-(4-トリフルオロメトキシベンジルオキシ)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル

淡黄色油状物、収率74%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.46 (9H, s), 1.51-1.65 (2H, m), 1.82-1.90 (2H, m), 3.06-3.17 (2H, m), 3.52-3.62 (1H, m), 3.73-3.83 (2H, m), 4.54 (2H, s), 7.17-7.20 (2H, m), 7.35-7.38 (2H, m)。

#### 【0582】

##### 参考例124

4-(4-トリフルオロメチルベンジルオキシ)ピペリジンの製造

参考例122で製造した4-(4-トリフルオロメチルベンジルオキシ)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(2.56g、7.12ミリモル)を塩化メチレン(20ml)に溶解した。室温下トリフルオロ酢酸(10ml)を滴下して加え、5時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、残渣を再び塩化メチレンに溶解した。水酸化ナトリウム水溶液でアルカリ性とし塩化メチレンで

抽出した。有機相を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濾過した。得られた濾液を減圧濃縮して、白色粉末の4-(4-トリフルオロメチルベンジルオキシ)ピペリジン(1.85 g、収率99%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.46-1.60 (2H, m), 1.87 (1H, s), 1.93-2.01 (2H, m), 2.58-2.69 (2H, m), 3.07-3.16 (2H, m), 3.43-3.54 (1H, m), 4.61 (2H, s), 7.44-7.48 (2H, m), 7.57-7.61 (2H, m)。

【0583】

対応する出発原料を用い、参考例124と同様にして、参考例125~128の化合物を製造した。

【0584】

参考例125

4-(4-トリフルオロメトキシベンジルオキシ)ピペリジン

白色粉末、収率74%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.45-1.60 (2H, m), 1.92-2.02 (2H, m), 2.11 (1H, s), 2.59-2.70 (2H, m), 3.07-3.17 (2H, m), 3.43-3.54 (1H, m), 4.55 (2H, s), 7.17-7.20 (2H, m), 7.35-7.40 (2H, m)。

【0585】

参考例126

4-(4-クロロベンジルオキシ)ピペリジン

白色粉末、収率94%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.39-1.56 (3H, m), 1.90-1.99 (2H, m), 2.55-2.66 (2H, m), 3.06-3.11 (2H, m), 3.39-3.51 (1H, m), 4.52 (2H, s), 7.25-7.33 (4H, m)。

【0586】

## 参考例 127

4-(3,4-ジクロロベンジルオキシ)ピペリジン

白色粉末、収率 99%

 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.45-1.60 (2H, m), 1.91-2.01 (2H, m), 2.19 (1H, s), 2.59-2.70 (2H, m), 3.07-3.16 (2H, m), 3.42-3.52 (1H, m), 4.50 (2H, s), 7.17 (1H, dd,  $J=1.9\text{ Hz}$ ,  $8.2\text{ Hz}$ ), 7.40 (1H, d,  $J=8.2\text{ Hz}$ ), 7.45 (1H, d,  $J=1.9\text{ Hz}$ )。

【0587】

## 参考例 128

4-(4-フェニルベンジルオキシ)ピペリジン

白色粉末、収率 16%

 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.45-1.60 (2H, m), 1.72 (1H, s), 1.95-2.02 (2H, m), 2.57-2.68 (2H, m), 3.07-3.16 (2H, m), 3.45-3.56 (1H, m), 4.60 (2H, s), 7.25-7.60 (9H, m)。

【0588】

## 参考例 129

(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-(4-トリフルオロメトキシフェニル)アミンの製造

1-ブロモ-4-トリフルオロメトキシベンゼン (2.0 g、8.3ミリモル)、4-アミノ-1-ベンジルピペリジン (1.73 g、9.13ミリモル)、酢酸パラジウム (37 mg、0.17ミリモル)、(R)-(+)-BINAP (155 mg、0.25ミリモル) 及び *tert*-ブトキシナトリウム (1.2 g、11.6ミリモル) を窒素雰囲気下トルエン (30 ml) 中にて5時間加熱還流した。反応液に酢酸エチル、水を加え攪拌して沈殿物をセライト濾過により除去した後、濾液を酢酸エチルで抽出した。有機相を飽和食塩水で洗浄し、硫酸

マグネシウムで乾燥後、減圧濾過した。得られた濾液を減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（塩化メチレン／メタノール＝100／1）により精製し、黒色油状物質の（1-ベンジルピペリジン-4-イル）-（4-トリフルオロメトキシフェニル）アミン（3.0 g、収率99%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.39-1.55 (2H, m), 1.98-2.05 (2H, m), 2.09-2.20 (2H, m), 2.80-2.89 (2H, m), 3.21-3.28 (1H, m), 3.52 (2H, s), 3.52-3.59 (1H, m), 6.48-6.55 (2H, m), 6.98-7.02 (2H, m), 7.22-7.33 (5H, m)。

【0589】

#### 参考例130

ピペリジン-4-イル-（4-トリフルオロメトキシフェニル）アミンの製造

（1-ベンジルピペリジン-1-イル）-（4-トリフルオロメトキシフェニル）アミン（3.0 g、8.3ミリモル）をエタノール（30ml）に溶解し、10%パラジウム／炭素を触媒量加え、水素雰囲気下20時間加熱還流した。反応液をセライト濾過し、得られた濾液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（塩化メチレン／メタノール＝10／1）により精製し、無色固体のピペリジン-4-イル-（4-トリフルオロメトキシフェニル）アミン（2.02 g、収率94%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.24-1.39 (2H, m), 2.03-2.08 (2H, m), 2.65-2.77 (2H, m), 3.08-3.16 (2H, m), 3.24-3.41 (1H, m), 3.59 (1H, br), 6.50-6.58 (2H, m), 6.99-7.03 (2H, m)。

【0590】

#### 参考例131

4-（4-クロロフェニルアミノ）ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルの製造

p-ブロモクロロベンゼン (1.91 g、9.99ミリモル)、4-アミノピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (2.0 g、9.99ミリモル)、酢酸パラジウム (45 mg、0.2ミリモル)、(R)-(+)-BINAP (187 mg、0.3ミリモル) 及び tert-ブトキシナトリウム (1.35 g、14.0ミリモル) を窒素雰囲気下トルエン (20 ml) 中にて1時間加熱還流した。反応液に酢酸エチル、水を加え攪拌して沈殿物をセライト濾過により除去した後、濾液を酢酸エチルで抽出した。有機相を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濾過した。得られた濾液を減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/メタノール=100/1) により精製し、黄色粉末の4-(4-クロロフェニルアミノ) ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (2.67 g、収率86%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.21-1.54 (2H, m) 1.46 (9H, s), 1.99-2.05 (2H, m), 2.85-2.97 (2H, m), 3.37 (1H, br), 3.51 (1H, br), 4.01-4.07 (2H, m), 6.48-6.54 (2H, m), 7.07-7.14 (2H, m)。

#### 【0591】

対応する出発原料を用い、参考例131と同様にして、参考例132~参考例133の化合物を製造した。

#### 【0592】

##### 参考例132

4-(4-トリフルオロメチルフェニルアミノ) ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

黄色粉末、収率93%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.21-1.58 (2H, m), 1.47 (9H, s), 2.00-2.06 (2H, m), 2.88-2.99 (2H, m), 3.47 (1H, br), 3.88 (1H, bs), 4.03-4.09 (1H, m), 6.56 (2H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 7.39 (2H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ )。

## 【0593】

## 参考例 133

4-(4-シアノフェニルアミノ)ピペリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル

黄色粉末、収率 92%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.26-1.54 (2H, m), 1.47 (9H, s), 1.99-2.05 (2H, m), 2.87-2.99 (2H, m), 3.41-3.53 (1H, br), 4.02-4.14 (3H, m), 6.52-6.58 (2H, m), 7.39-7.45 (2H, m)。

## 【0594】

## 参考例 134

4-(4-クロロフェニルアミノ)ピペリジンの製造

参考例 131 で製造した 4-(4-クロロフェニルアミノ)ピペリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル (2.67 g、8.59 ミリモル) を塩化メチレン (20 ml) に溶解した。室温下トリフルオロ酢酸 (15 ml) を滴下して加え、5 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、残渣を再び塩化メチレンに溶解した。水酸化ナトリウム水溶液でアルカリとし、塩化メチレンで抽出した。有機相を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濾過した。得られた濾液を減圧濃縮して、微黄色粉末の 4-(4-クロロフェニルアミノ)ピペリジン (1.76 g、収率 97%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.22-1.38 (2H, m), 2.02-2.07 (2H, m), 2.65-2.76 (2H, m), 3.08-3.16 (2H, m), 3.25-3.38 (1H, m), 3.50-3.54 (1H, m), 6.48-6.55 (2H, m), 7.06-7.26 (2H, m)。

## 【0595】

対応する出発原料を用い、参考例 134 と同様にして、参考例 135~136 の化合物を製造した。

## 【0596】

## 参考例 135

4-(4-トリフルオロメチルフェニルアミノ) ピペリジン

黄色粉末、収率 97%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.26-1.42 (2H, m), 2.04-2.09 (2H, m), 2.67-2.78 (2H, m), 3.09-3.17 (2H, m), 3.34-3.46 (1H, m), 3.86-3.90 (1H, m), 6.59 (2H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 7.38 (2H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ )。

## 【0597】

## 参考例 136

4-(4-シアノフェニルアミノ) ピペリジン

黄色粉末、収率 98%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.27-1.45 (2H, m), 2.02-2.07 (2H, m), 2.67-2.78 (2H, m), 3.09-3.17 (2H, m), 3.34-3.46 (1H, m), 4.09-4.13 (1H, m), 6.51-6.57 (2H, m), 7.38-7.44 (2H, m)。

## 【0598】

## 参考例 137

4-(トルエン-4-スルホニルオキシ) ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルの製造

4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (2.22 g、10.0 ミリモル) をアセトニトリル (40 ml) に溶解し、この溶液にトリエチルアミン (2.74 ml、19.7 ミリモル) 及び N, N, N', N'-テトラメチル-1, 6-ジアミノヘキサン (0.57 ml、2.64 ミリモル) を加えて氷冷した。この混合物に、p-トルエンスルホニルクロリド (2.75 g、14.4 ミリモル) を加え、室温まで昇温しつつ終夜攪拌した。反応液を水に注ぎ、ジエチルエーテルで抽出した。有機相を飽和食塩水で洗浄し、硫酸

マグネシウムで乾燥後、減圧濾過した。得られた濾液を減圧下にて濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（塩化メチレン／メタノール＝100／1）により精製し、淡黄色粉末の4-（トルエン-4-スルホニルオキシ）ピペリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル（4.16 g、収率89%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.44 (9H, s), 1.64-1.82 (4H, m), 2.44 (3H, s), 3.19-3.30 (2H, m), 3.54-3.64 (2H, m), 4.63-4.72 (1H, m), 7.31-7.37 (2H, m), 7.78-7.82 (2H, m)。

【0599】

#### 参考例138

4-（4-トリフルオロメトキシフェニルスルファニル）ピペリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステルの製造

4-（トリフルオロメトキシ）チオフェノール（2.0 g、10.3ミリモル）をTHF（30 ml）に溶解して氷冷した。水素化ナトリウム（453 mg、11.3ミリモル）を加え30分撹拌した後、参考例137で製造した4-（トルエン-4-スルホニルオキシ）ピペリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル（3.66 g、10.3ミリモル）を加えて30分間室温で撹拌し、その後1時間加熱還流した。反応液に水を加え、塩化メチレンで抽出した。有機相を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濾過して、得られた濾液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（*n*-ヘキサン／酢酸エチル＝20／1）により精製した。無色油状物質の4-（4-トリフルオロメトキシフェニルスルファニル）ピペリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル（3.12 g、収率80%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.45 (9H, s), 1.46-1.60 (2H, m), 1.87-1.95 (2H, m), 2.86-2.98 (2H, m), 3.14-3.23 (1H, m), 3.94-4.00 (2H, m), 7.13-7.17 (2H, m), 7



4.0-7.47 (2H, m)。

【0600】

参考例 139

4-(4-トリフルオロメトキシフェニルスルファニル) ピペリジンの製造

参考例 138 で製造した 4-(4-トリフルオロメトキシフェニルスルファニル) ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルを用い、参考例 134 と同様にして、無色油状物質の 4-(4-トリフルオロメトキシフェニルスルファニル) ピペリジン (収率 92%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.43-1.59 (2H, m), 1.91-1.98 (2H, m), 2.59-2.70 (2H, m), 3.06-3.20 (3H, m), 7.12-7.16 (2H, m), 7.40-7.46 (2H, m)。

【0601】

参考例 140

4-(4-トリフルオロメトキシベンジル) ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルの製造

トリフェニルー (4-トリフルオロメトキシベンジル) ホスホニウムブロミド (2.0 g、3.87 ミリモル) を DMSO に溶解し、水素化ナトリウムを加え 30 分間攪拌した。4-オキソピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (700 mg、3.51 ミリモル) を加え、60℃ で 2 時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、ジエチルエーテルで抽出した。有機相を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濾過した。得られた濾液を減圧下にて濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/メタノール=100/1) により精製し、白色固体を得た。

【0602】

この白色固体をメタノールに溶解し、10% Pd-C を触媒量加え、水素雰囲気下、室温にて 3 時間攪拌した。反応液を減圧濾過し、得られた濾液を減圧下にて濃縮することにより無色油状物質の 4-(4-トリフルオロメトキシベンジル) ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (1.28 g、収率 6

0%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.06–1.21 (2H, m), 1.45 (9H, s), 1.57–1.70 (3H, m), 2.52–2.69 (4H, m), 4.08 (2H, br), 7.09–7.17 (4H, m)。

【0603】

参考例 141

4-(4-トリフルオロメトキシベンジル)ピペリジンの製造

参考例 140 で製造した 4-(4-トリフルオロメトキシベンジル)ピペリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステルを用い、参考例 134 と同様にし、4-(4-トリフルオロメトキシベンジル)ピペリジンを製造した。

無色固体、収率 99%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.06–1.22 (2H, m), 1.50 (1H, s), 1.53–1.68 (3H, m), 2.48–2.60 (4H, m), 3.02–3.08 (2H, m), 7.09–7.17 (4H, m)。

【0604】

参考例 142

1-ベンジル-4-(4-トリフルオロメトキシベンジリデン)ピペリジンの製造

トリフェニル-(4-トリフルオロメトキシベンジル)-ホスホニウムブロミド (21.6 g、41.75 ミリモル) を DMSO に溶解し、水素化ナトリウム (1.82 g、45.52 ミリモル) を加え、30 分間攪拌した。1-ベンジル-4-ピペリドン (7.18 g、37.96 ミリモル) を加え、60℃ で 2 時間攪拌した。反応液を氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機相を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濾過した。得られた濾液を減圧下にて濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/酢酸エチル = 10/1) により精製し、黄色油状物質の 1-ベンジル-4-(4-トリフルオロメトキシベンジリデン)ピペリジン (9.75 g、収率 74%) を得た。

。

 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

2.36–2.55 (8H, m), 3.53 (2H, s), 6.23 (1H, s), 7.11–7.34 (9H, m)。

## 【0605】

対応する出発原料を用い、参考例142と同様にして、参考例143の化合物を製造した。

## 【0606】

## 参考例143

1-ベンジル-4-(4-トリフルオロメチルベンジリデン)ピペリジン  
黄色油状物、収率52%

 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

2.38–2.57 (8H, m), 3.53 (2H, s), 6.28 (1H, m), 7.24–7.56 (9H, m)。

## 【0607】

## 参考例144

4-(4-トリフルオロメトキシベンジル)ピペリジンの製造 (参考例141の化合物の別途合成法)

1-ベンジル-4-(4-トリフルオロメトキシベンジリデン)ピペリジン (9.7 g、27.92ミリモル) をエタノール (100 ml) に溶解し、6規定塩酸 (9.3 ml) を加え氷冷した。10%パラジウム/炭素 (970 mg) を加え水素雰囲気下、50℃にて5時間攪拌した。反応液をセライト濾過し、得られた濾液を減圧下にて濃縮し、残渣に水、10%水酸化ナトリウム水溶液を加え、塩化メチレンで抽出した。有機相を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濾過した。得られた濾液を減圧下にて濃縮して無色固体の4-(4-トリフルオロメトキシベンジル)ピペリジン (6.77 g、収率94%) を得た。

 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.06–1.22 (2H, m), 1.50 (1H, s), 1.53–1.68

(3 H, m), 2.48-2.60 (4 H, m), 3.02-3.08 (2 H, m), 7.09-7.17 (4 H, m)。

【0608】

対応する出発原料を用い、参考例144と同様にして、参考例145及び参考例146の化合物を製造した。

【0609】

参考例145

4-(4-トリフルオロメチルベンジル)ピペリジン

白色固体、収率94%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.06-1.29 (2 H, m), 1.50-1.69 (4 H, m), 2.48-2.60 (4 H, m), 3.02-3.09 (2 H, m), 7.23-7.29 (2 H, m), 7.51-7.54 (2 H, m)。

【0610】

参考例146

4-(4-クロルベンジル)ピペリジン

白色固体、収率94%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.07-1.21 (2 H, m), 1.53-1.82 (4 H, m), 2.47-2.59 (4 H, m), 3.02-3.08 (2 H, m), 7.04-7.08 (2 H, m), 7.22-7.27 (2 H, m)。

【0611】

参考例147

1-ベンジルピペリジン-4-カルボン酸N-メチル-N-メトキシアミドの製造

1-ベンジルピペリジン-4-カルボン酸塩酸塩 (21 g、82.3ミリモル) をクロロホルムに懸濁し、室温下DMF (1 ml) 及び塩化チオニル (30 ml) を加え、加熱還流して2時間攪拌した。これを減圧下濃縮し、酸クロリドを調整した。

## 【0612】

別の容器にN, O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩 (12 g、0.12モル) をアセトン (200 ml) - 水 (20 ml) に溶解し、炭酸カリウム (34.12 g、246.9ミリモル) を加え、氷冷下撹拌した。そこへ先の酸クロリドのアセトン溶液を滴下して加え、室温で2時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮し、水を加え塩化メチレンで抽出した。有機相を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濾過した。得られた濾液を減圧下にて濃縮することにより茶色油状物質の1-ベンジルピペリジン-4-カルボン酸N-メチル-N-メトキシアミド (16.8 g、収率78%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.65-1.92 (4H, m), 1.97-2.07 (2H, m), 2.62-2.68 (1H, m), 2.91-2.96 (2H, m), 3.17 (3H, s), 3.51 (2H, s), 3.69 (3H, s), 7.20-7.32 (5H, m)。

## 【0613】

## 参考例148

1-ベンジル-4-(4-トリフルオロメトキシベンゾイル)ピペリジンの製造  
1-ブロモ-4-トリフルオロメトキシベンゼン (5.3 g、22.0ミリモル) を窒素雰囲気下、乾燥THF (70 ml) に溶解し、 $-60^\circ\text{C}$  に冷却し撹拌した。n-ブチルリチウム (1.6M) ヘキサン溶液 (15 ml、24.0ミリモル) を滴下して加え、 $-30^\circ\text{C}$  まで昇温しつつ1時間撹拌した。再び $-60^\circ\text{C}$  に冷却し、参考例147で製造した1-ベンジルピペリジン-4-カルボン酸N-メチル-N-メトキシアミド (4.1 g、15.6ミリモル) のTHF (10 ml) 溶液を滴下して加え、同温で1時間、 $0^\circ\text{C}$  で3時間撹拌した。反応液を氷-飽和塩化アンモニウム水溶液に注ぎ、ジエチルエーテルで抽出した。有機相を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濾過した。得られた濾液を減圧下にて濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル=4/1) により精製し、淡黄色油状物質の1-ベンジル-4-(4-トリフルオロメトキシベンゾイル)ピペリジン (4.8 g、収率8

5%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.80-1.89 (4H, m), 2.04-2.18 (2H, m), 2.94-3.01 (2H, m), 3.15-3.24 (1H, m), 3.55 (2H, s), 7.19-7.34 (7H, m), 7.95-8.01 (2H, m)。

#### 【0614】

対応する出発原料を用い、参考例148と同様にして、参考例149の化合物を製造した。

#### 【0615】

##### 参考例149

1-ベンジル-4-(4-トリフルオロメチルベンゾイル)ピペリジン  
淡黄色油状物、収率66%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.78-1.89 (4H, m), 2.09-2.19 (2H, m), 2.94-3.02 (2H, m), 3.16-3.29 (1H, m), 3.55 (2H, m), 7.26-7.34 (5H, m), 7.70-7.74 (2H, m), 8.00-8.04 (2H, m)。

#### 【0616】

##### 参考例150

4-(4-トリフルオロメトキシベンゾイル)ピペリジンの製造

参考例148で製造した1-ベンジル-4-(4-トリフルオロメトキシベンゾイル)ピペリジン(4.8g、13.22ミリモル)を塩化メチレン(60ml)に溶解し氷冷した。クロロギ酸エチル(2.9ml、26.4ミリモル)を滴下して加え同温にて30分攪拌した。反応液を減圧下にて濃縮して残渣にメタノール(100ml)を加え、加熱還流して15分攪拌した。反応液に水を加え30分攪拌して、水酸化ナトリウムでアルカリ性とし、塩化メチレンで抽出した。有機相を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濾過した。得られた濾液を減圧下にて濃縮して残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン/酢酸エチル=1/1)により精製し、淡橙色固体の4-(4-ト

リフルオロメトキシベンゾイル) ピペリジン (1.3 g、収率 36%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.57–1.88 (5H, m), 2.71–2.81 (2H, m), 3.15–3.23 (2H, m), 3.29–3.42 (1H, m), 7.27–7.28 (2H, m), 7.95–8.05 (2H, m)。

【0617】

対応する出発原料を用い、参考例 150 と同様にして、参考例 151 及び参考例 152 の化合物を製造した。

【0618】

参考例 151

4-(4-トリフルオロメチルベンゾイル) ピペリジン

白色固体、収率 68%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.61–1.76 (3H, m), 1.82–1.89 (2H, m), 2.72–2.83 (2H, m), 3.16–3.24 (2H, m), 3.32–3.44 (1H, m), 7.72–7.76 (2H, m), 8.01–8.05 (2H, m)。

【0619】

参考例 152

4-(4-クロルベンゾイル) ピペリジン

白色固体、収率 100%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.60–1.84 (5H, m), 2.72–2.83 (2H, m), 3.16–3.24 (2H, m), 3.30–3.40 (1H, m), 7.41–7.47 (2H, m), 7.85–7.91 (2H, m)。

【0620】

参考例 153

N-[2-[4-(4-トリフルオロメチルフェニル) ピペラジン-1-イル]

## エチル} フタルイミドの製造

1- (4-トリフルオロメチルフェニル) ピペラジン (5.2 g、22.59 ミリモル)、N- (2-ブロモエチル) フタルイミド (5.22 g、20.53 ミリモル) 及び炭酸カリウム (3.36 g、24.28 ミリモル) を DMF (30 ml) 中 100℃ で 2 時間攪拌した。反応液を冷却して水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機相を飽和食塩水で洗浄して硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濾過した。得られた濾液を減圧下にて濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/酢酸エチル=50/1) により分離精製し、得られた結晶をメタノールにより洗浄後、減圧乾燥することにより、白色粉末の N- {2- [4- (4-トリフルオロメチルフェニル) ピペラジン-1-イル] エチル} フタルイミド (4.85 g、収率 53%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm:

2.64-2.72 (6H, m), 3.18-3.23 (4H, m), 3.86 (2H, t,  $J=6.4$  Hz), 6.89 (2H, d,  $J=8.7$  Hz), 7.45 (2H, d,  $J=8.7$  Hz), 7.70-7.75 (2H, m), 7.81-7.86 (2H, m)。

【0621】

## 参考例 154

2- [4- (4-トリフルオロメチルフェニル) ピペラジン-1-イル] エチルアミンの製造

参考例 153 で製造した N- {2- [4- (4-トリフルオロメチルフェニル) ピペラジン-1-イル] エチル} フタルイミド (4 g、9.92 ミリモル) をエタノール (30 ml) に懸濁し、ヒドラジン 1 水和物 (0.53 ml、10.91 ミリモル) を加え、加熱還流して 5 時間攪拌した。反応液を冷却して析出物を濾取した。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/酢酸エチル=100/1) により分離精製して、白色結晶の 2- [4- (4-トリフルオロメチルフェニル) ピペラジン-1-イル] エチルアミン (2.87 g、収率 100%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm:



1. 33 (2H, bs), 2. 49 (2H, t,  $J=6.1$  Hz), 2. 59-2. 63 (4H, m), 2. 84 (2H, t,  $J=6.1$  Hz), 3. 26-3. 31 (4H, m), 6. 92 (2H, d,  $J=8.7$  Hz), 7. 48 (2H, d,  $J=8.7$  Hz)。

### 【0622】

#### 参考例 155

N- {2- [4- (4-トリフルオロメチルフェニル) ピペラジーン-1-イル] エチル} ホルムアミドの製造

参考例 154 で製造した 2- [4- (4-トリフルオロメチルフェニル) ピペラジーン-1-イル] エチルアミン (906 mg、3. 32 ミリモル) をギ酸エチル (10 ml) 中、5 時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/メタノール=100/1) により分離精製して、白色粉末の N- {2- [4- (4-トリフルオロメチルフェニル) ピペラジーン-1-イル] エチル} ホルムアミド (942 mg、収率 94%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

2. 53-2. 65 (6H, m), 3. 26-3. 31 (4H, m), 3. 42-3. 49 (2H, m), 6. 05 (1H, bs), 6. 92 (2H, d,  $J=8.7$  Hz), 7. 49 (2H, d,  $J=8.7$  Hz), 8. 21 (1H, s)。

### 【0623】

#### 参考例 156

N-メチル- {2- [4- (4-トリフルオロメチルフェニル) ピペラジーン-1-イル] エチル} アミンの製造

水素化リチウムアルミニウム (237 mg、6. 25 ミリモル) を THF (20 ml) に懸濁し、氷冷下撹拌した。そこへ参考例 155 で製造した N- {2- [4- (4-トリフルオロメチルフェニル) ピペラジーン-1-イル] エチル} ホルムアミド (942 mg、3. 13 ミリモル) の THF (10 ml) 溶液を滴下して加え、室温で 2 時間撹拌後、2 時間加熱還流した。反応液を冷却して水、1

5%水酸化ナトリウム水溶液を注意深く加え反応を終了させた。硫酸ナトリウムを加え激しく攪拌して、セライト濾過した。濾液を減圧濃縮して、黄色油状物質のN-メチル- [2- [4- (4-トリフルオロメチルフェニル) ピペラジーン-1-イル] エチル] アミン (900 mg、収率100%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

2.47 (3H, s), 2.52-2.74 (8H, m), 3.26-3.30 (4H, m), 3.71-3.77 (1H, m), 6.91 (2H, d,  $J=8.7$  Hz), 7.47 (2H, d,  $J=8.7$  Hz)。

【0624】

#### 参考例157

4- (2-メチルアミノエチル) ピペラジーン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルの製造

4- (2-クロロエチル) ピペラジーン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル (3.13 g、12.58ミリモル) をメタノール (20 ml) に溶解し、メチルアミンメタノール溶液 (30 ml) を加え、5時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮し、塩化メチレンで希釈して飽和炭酸水素ナトリウムで洗浄した。有機相を硫酸マグネシウムで乾燥後減圧濾過し、得られた濾液を減圧下にて濃縮して、微黄色油状物質の4- (2-メチルアミノエチル) ピペラジーン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル (3.0 g、収率98%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.46 (9H, m), 1.66 (1H, s), 2.36-2.41 (4H, m), 2.45 (3H, s), 2.46-2.53 (2H, m), 2.65-2.70 (2H, m), 3.40-3.44 (4H, m)。

【0625】

#### 参考例158

N- [2- (4-トリフルオロメチルフェノキシ) エチル] フタルイミドの製造

N- (2-ヒドロキシエチル) フタルイミド (3.59 g、18.75ミリモル)、4-ヒドロキシベンゾトリフルオリド (3.04 g、18.75ミリモル)、アゾジカルボン酸ジエチル (4.37 ml、28.13ミリモル) 及びトリ

フェニルホスフィン (7.38 g、28.13ミリモル) を THF (50 ml) に溶解して室温にて終夜攪拌した。反応液を減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクログラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル=5/1) により精製した。白色結晶の N-[2-(4-トリフルオロメチルフェノキシ)エチル] フタルイミド (4.05 g、収率 69%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

4.11-4.16 (2H, m), 4.25-4.30 (2H, m), 6.92-6.96 (2H, m), 7.48-7.52 (2H, m), 7.72-7.77 (2H, m), 7.83-7.89 (2H, m)。

#### 【0626】

##### 参考例 159

2-(4-トリフルオロメチルフェノキシ)エチルアミンの製造

参考例 158 で製造した N-[2-(4-トリフルオロメチルフェノキシ)エチル] フタルイミドを用い、参考例 154 と同様にして、2-(4-トリフルオロメチルフェノキシ)エチルアミンを得た。

無色油状物、収率 95%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.36 (2H, s), 3.11 (2H, t,  $J=5.1\text{ Hz}$ ), 4.03 (2H, t,  $J=5.1\text{ Hz}$ ), 6.97 (2H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 7.54 (2H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ )。

#### 【0627】

##### 参考例 160

N-[2-(4-トリフルオロメチルフェノキシ)エチル]ホルムアミドの製造

参考例 159 で製造した 2-(4-トリフルオロメチルフェノキシ)エチルアミン (1.38 g、6.72ミリモル) をギ酸エチル (10 ml) 中、5時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/メタノール=100/1) により分離精製して、白色粉末の N-[2-(4-トリフルオロメチルフェノキシ)エチル]ホルムアミド (1.51 g、収率 97%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

3.72-3.78 (2H, m), 4.09-4.13 (2H, m), 6.02 (1H, bs), 6.96 (2H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 7.56 (2H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 8.24 (1H, s)。

【0628】

参考例 161

N-メチル-N-[2-(4-トリフルオロメチルフェノキシ)エチル]アミンの製造

参考例 160 で製造した N-[2-(4-トリフルオロメチルフェノキシ)エチル]ホルムアミド (2.02 g、8.66 ミリモル) を THF (20 ml) に溶解した。氷冷下 ボラン-THF 錯体 1M 溶液 (21.7 ml、21.7 ミリモル) を滴下して加え、終夜攪拌した。反応液を冷却して水、6N 塩酸を加え 20 分攪拌した。水酸化ナトリウム水溶液でアルカリ性として塩化メチレンで抽出した。有機相を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濾過した。得られた濾液を減圧下にて濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/メタノール=200/1) により分離精製することにより、白色粉末の N-メチル-N-[2-(4-トリフルオロメチルフェノキシ)エチル]アミン (1.05 g、収率 55%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

2.68 (3H, d,  $J=5.8\text{ Hz}$ ), 3.05-3.28 (2H, m), 4.06 (1H, br), 4.10-4.18 (1H, m), 4.45-4.54 (1H, m), 6.98 (2H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 7.58 (2H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ )。

【0629】

参考例 162

N-メチル-N-[2-(4-トリフルオロメトキシフェノキシ)エチル]アミンの製造

1-(2-プロモエトキシ)-4-トリフルオロメトキシベンゼン (2.2 g、7.72 ミリモル) をメタノール (20 ml) に溶解し、メチルアミンメタノ

ール溶液 (20 ml) を加え、5 時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮し、塩化メチレンで希釈して飽和炭酸水素ナトリウムで洗浄した。有機相を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濾過し、得られた濾液を減圧下にて濃縮して、微黄色油状物質の N-メチル-N-[2-(4-トリフルオロメトキシフェノキシ)エチル]アミン (1.44 g、収率 79%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.54 (1H, s), 2.51 (3H, s), 2.97 (2H, t,  $J=5.1$  Hz), 4.06 (2H, t,  $J=5.1$  Hz), 6.85–6.92 (2H, m), 7.10–7.17 (2H, m)。

### 【0630】

#### 参考例 163

N-メチル-N-[2-(4-トリフルオロメチルフェノキシ)エチル]アミンの製造

1-(2-ブロモエトキシ)-4-(トリフルオロメチル)ベンゼンを用い、参考例 162 と同様にして、N-メチル-N-[2-(4-トリフルオロメチルフェノキシ)エチル]アミンを製造した。

微黄色油状物、収率 82%。

### 【0631】

#### 参考例 164

N, N'-ジメチル-N-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1, 2-エチレンジアミンの製造

4-ブロモベンゾトリフルオリド (3.0 g、13.3 ミリモル)、N, N'-ジメチルエチレンジアミン (9.4 g、0.11 モル)、酢酸パラジウム (60 mg、0.27 ミリモル)、BINAP (250 mg、0.40 ミリモル) 及び *tert*-ブトキシナトリウム (1.80 g、18.7 ミリモル) を窒素雰囲気下トルエン (20 ml) 中にて 3 時間加熱還流した。反応液に酢酸エチル、水を加え、攪拌して沈殿物をセライト濾過により除去した後、濾液を酢酸エチルで抽出した。有機相を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濾過した。得られた濾液を減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー

(塩化メチレン/メタノール=10/1)により精製し、淡黄色油状物質のN,N'-ジメチル-N-(4-トリフルオロメチルフェニル)-1,2-エチレンジアミン(650mg、収率21%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.53 (1H, s), 2.47 (3H, s), 2.82 (2H, t,  $J=6.7\text{ Hz}$ ), 3.02 (3H, s), 3.52 (2H, t,  $J=6.7\text{ Hz}$ ), 6.74 (2H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.43 (2H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ )

。

### 【0632】

#### 参考例165

N-[1-(4-クロロフェニル)ピペリジン-4-イル]-N-メチルカルバミン酸tert-ブチルエステルの製造

p-ブロモクロロベンゼン(3.13g、16.3ミリモル)、(ピペリジン-4-イル)-N-メチルカルバミン酸tert-ブチルエステル(3.5g、10.8ミリモル)、酢酸パラジウム(73mg、0.33ミリモル)、(S)-(-)-BINAP(305mg、0.49ミリモル)及びtert-ブトキシナトリウム(2.2g、22.9ミリモル)を窒素雰囲気下トルエン(30ml)中にて3時間加熱還流した。反応液に酢酸エチル、水を加え、攪拌して沈殿物をセライト濾過により除去した後、濾液を酢酸エチルで抽出した。有機相を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濾過した。得られた濾液を減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン/酢酸エチル=10/1)により精製し、黄色粉末のN-[1-(4-クロロフェニル)ピペリジン-4-イル]-N-メチルカルバミン酸tert-ブチルエステル(4.7g、収率89%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.47 (9H, s), 1.70-1.90 (4H, m), 2.73-2.82 (2H, m), 2.74 (3H, s), 3.64-3.71 (2H, m), 4.08 (1H, br), 6.81-6.87 (2H, m), 7.15-7.22 (2H, m)。

## 【0633】

対応する出発原料を用い、参考例165と同様にして、参考例166～参考例168の化合物を製造した。

## 【0634】

## 参考例166

N-[1-(4-トリフルオロメトキシフェニル)ピペリジン-4-イル]-N-メチルカルバミン酸tert-ブチルエステル

収率88%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1. 48 (9H, s), 1. 72-1. 91 (4H, m), 2. 76 (3H, s), 2. 79-2. 85 (2H, m), 3. 67-3. 73 (2H, m), 4. 10 (1H, br), 6. 86-6. 93 (2H, m), 7. 07-7. 11 (2H, m)。

## 【0635】

## 参考例167

N-[1-(4-トリフルオロメチルフェニル)ピペリジン-4-イル]-N-メチルカルバミン酸tert-ブチルエステルの製造

収率91%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1. 47 (9H, s), 1. 72-1. 87 (4H, m), 2. 74 (3H, s), 2. 82-2. 94 (2H, m), 3. 83-3. 89 (2H, m), 4. 12 (1H, br), 6. 92 (2H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7. 46 (2H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ )。

## 【0636】

## 参考例168

N-[1-(4-シアノフェニル)ピペリジン-4-イル]-N-メチルカルバミン酸tert-ブチルエステルの製造

収率73%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1. 47 (9H, s), 1. 69-1. 77 (4H, m), 2. 73 (3H, s), 2. 87-3. 00 (2H, m), 3. 89-3. 97 (2H, m), 4. 16 (1H, br), 6. 84-6. 89 (2H, m), 7. 45-7. 51 (2H, m)。

### 【0637】

#### 参考例 169

N-[1-(4-クロロフェニル)ピペリジン-4-イル]-N-メチルアミンの製造

参考例 165 で製造した N-[1-(4-クロロフェニル)ピペリジン-4-イル]-N-メチルカルバミン酸 tert-ブチルエステル (4. 71 g、14. 5 ミリモル) を塩化メチレン (30 ml) に溶解した。室温下トリフルオロ酢酸 (20 ml) を滴下して加え、5 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、残渣を再び塩化メチレンに溶解し、水酸化ナトリウム水溶液でアルカリ性とし、塩化メチレンで抽出した。有機相を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濾過した。得られた濾液を減圧濃縮して、薄茶色粉末の N-[1-(4-クロロフェニル)ピペリジン-4-イル]-N-メチルアミン (3. 1 g、収率 95%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

0. 99 (1H, s), 1. 38-1. 54 (2H, m), 1. 95-2. 00 (2H, m), 2. 44-2. 54 (1H, m), 2. 46 (3H, s), 2. 71-2. 82 (2H, m), 3. 55-3. 63 (2H, m), 6. 81-6. 87 (2H, m), 7. 14-7. 21 (2H, m)。

### 【0638】

対応する出発原料を用い、参考例 169 と同様にして、参考例 170 ~ 参考例 172 の化合物を製造した。

### 【0639】

#### 参考例 170

N-[1-(4-トリフルオロメトキシフェニル)ピペリジン-4-イル]-N-メチルアミン



薄茶色粉末、収率 100%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

0.96 (1H, s), 1.39-1.55 (2H, m), 1.96-2.02 (2H, m), 2.44-2.57 (1H, m), 2.47 (3H, s), 2.73-2.84 (2H, m), 3.58-3.66 (2H, m), 6.86-6.92 (2H, m), 7.05-7.10 (2H, m)。

【0640】

参考例 171

N-[1-(4-トリフルオロメチルフェニル)ピペリジン-4-イル]-N-メチルアミン

薄茶色粉末、収率 100%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

0.96 (1H, s), 1.36-1.52 (2H, m), 1.96-2.02 (2H, m), 2.47 (3H, s), 2.50-2.62 (1H, m), 2.82-2.94 (2H, m), 3.72-3.80 (2H, m), 6.92 (2H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.45 (2H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ )。

【0641】

参考例 172

N-[1-(4-シアノフェニル)ピペリジン-4-イル]-N-メチルアミン

薄茶色粉末、収率 99%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.05 (1H, s), 1.34-1.49 (2H, m), 1.95-2.02 (2H, m), 2.47 (3H, s), 2.55-2.67 (1H, m), 2.90-3.01 (2H, m), 3.76-3.84 (2H, m), 6.82-6.90 (2H, m), 7.43-7.50 (2H, m)。

【0642】

参考例 173

N-(2-メチル-2-プロペニル)カルバミン酸ベンジルエステルの製造

2-メタリルアミン塩酸塩 (21.52 g、0.2 モル) を水 (200 ml)

に溶解し、クロロギ酸ベンジル (37.53 g、0.22 モル) を加え氷冷した。炭酸ナトリウム (46.63 g、0.44 モル) を少しずつ加え、3 時間室温で攪拌した。塩化メチレンにより 2 回抽出後、有機相を合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濾過し、濾液を減圧下にて濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル=7/1) により精製し、無色液体の N-(2-メチル-2-プロペニル) カルバミン酸ベンジルエステル (41.58 g、定量的) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.74 (3H, s), 3.75 (2H, d,  $J=6.2\text{ Hz}$ ), 4.69-4.94 (2H, m), 5.13 (2H, s), 7.26-7.39 (5H, m)

。

【0643】

#### 参考例 174

N-(2-メチル-2-プロペニル) カルバミン酸 4-クロロベンジルエステルの製造

4-クロロベンジルアルコール (3.00 g、21.0 ミリモル) 及びトリホスゲン (3.12 g、10.5 ミリモル) をトルエン (15 ml) に溶解し、氷冷下ジイソプロピルエチルアミン (3.6 ml、21.0 ミリモル) を加え、1 時間攪拌した。塩化メチレンと水を加え抽出し、有機相を合わせ硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濾過し、濾液を減圧下にて濃縮した。得られた残渣に水 (40 ml)、2-メタリルアミン塩酸塩 (2.49 g、23.1 ミリモル) を加え、氷冷下炭酸ナトリウム (5.15 g、48.6 ミリモル) を加え 15 分攪拌した。塩化メチレンを加えて抽出し、有機相を合わせ、硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濾過し、濾液を減圧下にて濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル=10/1) により精製し、無色液体の N-(2-メチル-2-プロペニル) カルバミン酸 4-クロロベンジルエステル (4.06 g、収率 80%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.74 (3H, s), 3.74 (2H, d,  $J=5.8\text{ Hz}$ ), 4.73-4

・ 9.1 (2H, m), 5.08 (2H, s), 7.26-7.41 (4H, m)

。

#### 【0644】

##### 参考例 175

N-(2-メチル-2-プロペニル)カルバミン酸4-フルオロベンジルエステルの製造

4-フルオロベンジルアルコール (3.00 g、23.8ミリモル) を THF (60 ml) に溶解し、氷冷下 1, 1'-カルボニルジイミダゾール (4.05 g、25.0ミリモル) を加え 30分 攪拌した。2-メタリルアミン塩酸塩 (2.81 g、26.2ミリモル)、トリエチルアミン (3.98 g、28.5ミリモル) を加え、氷冷下 2時間 攪拌した。減圧濃縮後、塩化メチレンと水を加えて抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した。濾液を減圧下濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル=10/1) で精製し、無色液体の N-(2-メチル-2-プロペニル)カルバミン酸4-フルオロベンジルエステル (4.69 g、収率 88%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.73 (3H, s), 3.74 (2H, d,  $J=5.8\text{ Hz}$ ), 4.55-4.95 (3H, m), 5.08 (2H, s), 6.95-7.14 (2H, m), 7.27-7.41 (2H, m)。

#### 【0645】

##### 参考例 176

3-メトキシメトキシ-2-メチル-1-プロペンの製造

2-メチル-2-プロペン-1-オール (50 g、693ミリモル) の THF (500 ml) 溶液に氷冷攪拌下、クロロメチルメチルエーテル (105 ml、1386ミリモル) と N-エチルジイソプロピルアミン (265 ml、1525ミリモル) を加え、室温で 2時間 攪拌した。反応混合液を濾過し、ジエチルエーテルで洗浄し、濾液を減圧濃縮した。残渣をジエチルエーテルに溶解し、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮して、無色液体の 3-メトキシメトキシ-2-メチルプロペン (9.7 g、収

率 12%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1. 76 (3H, s), 3. 39 (3H, s), 3. 97 (2H, s), 4. 65 (2H, s), 4. 85-4. 94 (1H, m), 4. 98-5. 06 (1H, m)。

#### 【0646】

##### 参考例 177

2-メトキシメトキシメチル-2-メチルオキシランの製造

参考例 176 で製造した 3-メトキシメトキシ-2-メチルプロペン (9. 7 g、84 ミリモル) の塩化メチレン (200 ml) 溶液に、*m*-クロロ過安息香酸 (22. 7 g、92 ミリモル) を氷冷攪拌下、少量ずつ加え、室温下 6 時間攪拌後、炭酸水素ナトリウム (14. 1 g、168 ミリモル) 及び塩化メチレンを加え、攪拌した。分液し、炭酸水素ナトリウム水溶液、チオ硫酸ナトリウム水溶液、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮して、緑色液体の 2-メトキシメトキシメチル-2-メチルオキシラン (6. 8 g、収率 62%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1. 40 (3H, s), 2. 65 (1H, d,  $J=4. 9\text{ Hz}$ ), 2. 78 (1H, d,  $J=4. 9\text{ Hz}$ ), 3. 38 (3H, s), 3. 53 (1H, d,  $J=11. 1\text{ Hz}$ ), 3. 62 (1H, d,  $J=11. 1\text{ Hz}$ ), 4. 65 (2H, s)。

#### 【0647】

##### 参考例 178

4-(4-クロロベンジル) ピペラジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステルの製造

ピペラジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル (1. 5 g、8. 05 ミリモル) の DMF (10 ml) 溶液に、炭酸カリウム (1. 45 g、10. 47 ミリモル) 及び 4-クロロベンジルクロリド (1. 82 g、8. 86 ミリモル) を加え、50℃で 1 時間攪拌した。酢酸エチルで希釈し、水で洗浄し、硫酸マ

グネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（塩化メチレン／酢酸エチル＝9／1）により精製し、無色液体の4-（4-クロロベンジル）ピペラジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル（2.50 g、定量的）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1. 45 (9H, s), 2. 36 (4H, t,  $J=5.0\text{ Hz}$ ), 3. 42 (4H, t,  $J=5.0\text{ Hz}$ ), 3. 46 (2H, s), 7. 23-7. 31 (4H, m)。

【0648】

#### 参考例 179

##### 1-（4-クロロベンジル）ピペラジンの製造

参考例 178 で製造した4-（4-クロロベンジル）ピペラジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル（2.50 g、8.05 ミリモル）の塩化メチレン（16 ml）溶液にトリフルオロ酢酸（8 ml）を加え、室温で5時間攪拌した。反応液を減圧濃縮した。残渣に苛性ソーダ水溶液を加え、塩化メチレンにより抽出し、硫酸ナトリウムにより乾燥した後、減圧濾過した。濾液を濃縮し、無色液体の1-（4-クロロベンジル）ピペラジン（1.70 g、定量的）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm:

2. 55-2. 74 (4H, m), 3. 57-3. 76 (6H, m), 7. 35-7. 45 (4H, m), 8. 55-8. 88 (1H, br)。

【0649】

#### 参考例 180

##### 1-（4-トリフルオロメチルベンジル）ピペラジンの製造

4-（4-トリフルオロメチルベンジル）ピペラジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステルを用い、参考例 179 と同様にして、1-（4-トリフルオロメチルベンジル）ピペラジンを製造した。

収率 100%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

2. 72 (4H, t,  $J=4.9$  Hz), 3. 16-3. 26 (4H, m), 3. 62 (2H, s), 7. 44 (2H, d,  $J=8.1$  Hz), 7. 59 (2H, d,  $J=8.1$  Hz)。

【0650】

参考例 181

1- (4-トリフルオロメトキシベンジル) ピペラジンの製造

4- (4-トリフルオロメトキシベンジル) ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルを用い、参考例 179 と同様にして、1- (4-トリフルオロメトキシベンジル) ピペラジンを製造した。

収率 100%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

2. 70 (4H, t,  $J=4.9$  Hz), 3. 19 (4H, t,  $J=4.9$  Hz), 3. 56 (2H, s), 7. 17 (2H, d,  $J=7.9$  Hz), 7. 33 (2H, d,  $J=7.9$  Hz)。

【0651】

参考例 182

4- [4- (4-トリフルオロメトキシベンジル) ピペラジン-1-イル] フェノールの製造

4- (4-ヒドロキシフェニル) ピペラジン (3 g、16. 8 ミリモル) 及び 4-トリフルオロメトキシベンズアルデヒド (3. 36 g、17. 7 ミリモル) をメタノール (60 ml) 及び塩化メチレン (15 ml) に溶解した。この溶液に、氷冷下、シアノトリヒドロホウ酸ナトリウム (1. 59 g、25. 3 ミリモル) 及び酢酸 (1. 6 ml) を加え、室温まで昇温させ 2 時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び塩化メチレンを加え、攪拌し、塩化メチレンで抽出した。有機相を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濾過した。得られた濾液を減圧下にて濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/メタノール=100/1) により分離精製し、白色粉末結晶の 4- [4- (4-トリフルオロメトキシベンジル) ピペラジン-1-イル] フェノール (3. 36 g、収率 57%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

2.59–2.64 (4H, m), 3.05–3.10 (4H, m), 3.56 (2H, s), 4.90–5.40 (1H, br), 6.69–6.75 (2H, m), 6.79–6.85 (2H, m), 7.16 (2H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 7.37 (2H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ )。

【0652】

参考例 183

1- [4- (テトラヒドロピラン-2-イルオキシ) フェニル] -4- (4-トリフルオロメトキシフェニル) ピペラジンの製造

1- (4-トリフルオロメトキシフェニル) ピペラジン (4.4 g、17.8 ミリモル)、2- (4-ブロモフェノキシ) テトラヒドロピラン (4.6 g、17.8 ミリモル)、酢酸パラジウム (159 mg、0.71 ミリモル)、BINAP (666 mg、1.07 ミリモル) 及び *tert*-ブトキシナトリウム (2.2 g、23.1 ミリモル) を窒素雰囲気下、トルエン (40 ml) 中にて5時間加熱還流した。反応液に酢酸エチル及び水を加え、攪拌して沈殿物をセライト濾過により除去した後、濾液を酢酸エチルで抽出した。有機相を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濾過した。得られた濾液を減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( $n$ -ヘキサン/酢酸エチル=20/1) により精製し、白色粉末の1- [4- (テトラヒドロピラン-2-イルオキシ) フェニル] -4- (4-トリフルオロメトキシフェニル) ピペラジン (2.7 g、収率35%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.54–2.05 (6H, m), 3.21–3.34 (8H, m), 3.55–3.64 (1H, m), 3.89–3.99 (1H, m), 5.31–5.34 (1H, m), 6.90–7.03 (6H, m), 7.11–7.16 (2H, m)。

【0653】

本化合物は、参考例 185 の方法でも製造した。

【0654】

## 参考例 184

1- [4- (テトラヒドロピラン-2-イルオキシ) フェニル] ピペラジンの製造

2- (4-ブロモフェノキシ) テトラヒドロピラン (7.8 g、30.3 ミリモル)、ピペラジン (15.7 g、180 ミリモル)、酢酸パラジウム (136 mg、0.61 ミリモル)、BINAP (567 mg、0.91 ミリモル) 及び *tert*-ブトキシナトリウム (3.8 g、39.4 ミリモル) を窒素雰囲気下トルエン (50 ml) 中にて 2 時間加熱還流した。反応液に酢酸エチル及び水を加え、攪拌して沈殿物をセライト濾過により除去した後、濾液を酢酸エチルで抽出した。有機相を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濾過した。得られた濾液を減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-ヘキサン/酢酸エチル=20/1) により精製し、淡灰色粉末の 1- [4- (テトラヒドロピラン-2-イルオキシ) フェニル] ピペラジン (6.8 g、収率 85%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.57-2.04 (6H, m), 3.00-3.06 (8H, m), 3.53-3.66 (1H, m), 3.89-3.99 (1H, m), 5.29-5.32 (1H, m), 6.84-6.90 (2H, m), 6.95-7.02 (2H, m)。

【0655】

## 参考例 185

1- [4- (テトラヒドロピラン-2-イルオキシ) フェニル] -4- (4-トリフルオロメトキシフェニル) ピペラジンの製造 (参考例 183 の化合物の別途合成法)

参考例 184 で製造した 1- [4- (テトラヒドロピラン-2-イルオキシ) フェニル] ピペラジン (2.1 g、8.05 ミリモル)、4-トリフルオロメトキシ-1-ブロモベンゼン (1.9 g、8.05 ミリモル)、酢酸パラジウム (72 mg、0.32 ミリモル)、BINAP (300 mg、0.48 ミリモル) 及び *tert*-ブトキシナトリウム (1.0 g、10.5 ミリモル) を窒素雰囲気



気下トルエン (30 ml) 中にて5時間加熱還流した。反応液に酢酸エチル及び水を加え、攪拌して沈殿物をセライト濾過により除去した後、濾液を酢酸エチルで抽出した。有機相を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濾過した。得られた濾液を減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル=20/1) により精製し、白色粉末の1-[4-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)フェニル]-4-(4-トリフルオロメトキシフェニル)ピペラジン (3.1 g、収率90%)を得た。

#### 【0656】

##### 参考例186

4-[4-(4-トリフルオロメトキシフェニル)ピペラジン-1-イル]フェノールの製造

参考例185で製造した1-[4-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)フェニル]-4-(4-トリフルオロメトキシフェニル)ピペラジン (2.65 g、6.27ミリモル)をエタノール (50 ml)に懸濁し、ピリジニウム p-トルエンスルホナート (473 mg、1.88ミリモル)を加え70℃で5時間攪拌した。エタノールを減圧留去して残渣に塩化メチレン、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え攪拌した。これを塩化メチレンで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濾過した。得られた濾液を減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/酢酸エチル=10/1)により精製し、白色粉末の4-[4-(4-トリフルオロメトキシフェニル)ピペラジン-1-イル]フェノール (1.95 g、収率92%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

3.19-3.24 (4H, m), 3.29-3.34 (4H, m), 4.50 (1H, s), 6.76-6.80 (2H, m), 6.87-6.97 (4H, m), 7.11-7.15 (2H, m)。

#### 【0657】

対応する出発原料を用い、参考例186と同様にして、参考例187及び参考例188の化合物を製造した。

#### 【0658】

## 参考例 187

4- [4- (4-トリフルオロメチルフェニル) ピペラジン-1-イル] フェノール

白色粉末、収率 82%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

3.18-3.23 (4H, m), 3.41-3.45 (4H, m), 4.47 (1H, s), 6.76-6.82 (2H, m), 6.87-7.00 (4H, m), 7.48-7.52 (2H, m)。

【0659】

## 参考例 188

4- [4- [4-クロロフェニル] ピペラジン-1-イル] フェノール

白色粉末、収率 23%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

3.18-3.23 (4H, m), 3.28-3.32 (4H, m), 4.45 (1H, s), 6.77-6.81 (2H, m), 6.87-6.92 (4H, m), 7.21-7.24 (2H, m)。

【0660】

## 参考例 189

4- (4-トリフルオロメトキシフェノキシ) ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルの製造

4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (56.5 g、0.28 モル)、4-トリフルオロメトキシフェノール (50 g、0.28 モル) 及びトリフェニルホスフィン (108 g、0.42 モル) を THF (500 ml) に溶解した。これを加熱還流下アゾジカルボン酸ジエチル (65 ml、0.42 モル) を滴下して加え、5 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクログラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル=5/1) により精製し、4- (4-トリフルオロメトキシフェノキシ) ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (92 g、収率 91%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1. 47 (9H, s), 1. 69-1. 80 (2H, m), 1. 85-1. 96 (2H, m), 3. 28-3. 39 (2H, m), 3. 64-3. 75 (2H, m), 4. 40-4. 46 (1H, m), 6. 85-6. 92 (2H, m), 7. 11-7. 15 (2H, m)。

【0661】

参考例190

4-(4-トリフルオロメトキシフェノキシ)ピペリジンの製造

参考例189で製造した4-(4-トリフルオロメトキシフェノキシ)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(92g、254.59ミリモル)を塩化メチレン(100ml)に溶解した。室温下トリフルオロ酢酸(200ml)を滴下して加え、終夜攪拌した。反応液を減圧濃縮後、残渣を再び塩化メチレンに溶解した。水酸化ナトリウム水溶液でアルカリ性とし、塩化メチレンで抽出した。有機相を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濾過した。得られた濾液を減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン/メタノール=5/1)により精製し、白色粉末の4-(4-トリフルオロメトキシフェノキシ)ピペリジン(55g、収率83%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1. 65-1. 78 (2H, m), 2. 00-2. 07 (2H, m), 2. 73-2. 83 (2H, m), 3. 12-3. 21 (2H, m), 4. 32-4. 38 (2H, m), 6. 85-6. 92 (2H, m), 7. 10-7. 15 (2H, m)。

【0662】

参考例191

1-[4-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)フェニル]-4-(4-トリフルオロメトキシフェノキシ)ピペリジンの製造

参考例190で製造した4-(4-トリフルオロメトキシフェノキシ)ピペリジン(30.3g、0.116モル)、2-(4-ブロモフェノキシ)テトラヒドロピラン(30g、0.116モル)、酢酸パラジウム(1.0g、4.64ミリモル)、BINAP(4.3g、6.96ミリモル)及び炭酸セシウム(4

9 g、0.151 モル) を窒素雰囲気下トルエン (300 ml) 中にて 30 時間加熱還流した。反応液に酢酸エチル及び水を加え、攪拌して沈殿物をセライト濾過により除去した後、濾液を酢酸エチルで抽出した。有機相を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濾過した。得られた濾液を減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル=20/1) により精製し、黄色粉末の 1-[4-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)フェニル]-4-(4-トリフルオロメトキシフェノキシ)ピペリジン (32.6 g、収率 64%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.55-1.75 (3H, m), 1.81-2.20 (7H, m), 2.95-3.04 (2H, m), 3.38-3.42 (2H, m), 3.55-3.66 (1H, m), 3.87-3.99 (1H, m), 3.56-4.45 (1H, m), 5.29-5.32 (1H, m), 6.89-7.01 (6H, m), 7.11-7.16 (2H, m)。

【0663】

参考例 192

4-[4-(4-トリフルオロメトキシフェノキシ)ピペリジン-1-イル]フェノールの製造

参考例 191 で製造した 1-[4-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)フェニル]-4-(4-トリフルオロメトキシフェノキシ)ピペリジン (30.1 g、68.8 ミリモル) をエタノール (450 ml) に懸濁し、ピリジニウム p-トルエンスルホナート (5.2 g、20.6 ミリモル) を加え、70℃で 24 時間攪拌した。エタノールを減圧留去して残渣に塩化メチレン及び飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え攪拌した。これを塩化メチレンで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濾過した。得られた濾液を減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/酢酸エチル=10/1) により精製し、薄茶色粉末の 4-[4-(4-トリフルオロメトキシフェノキシ)ピペリジン-1-イル]フェノール (22.9 g、収率 94%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1. 88-2. 02 (2 H, m), 2. 06-2. 16 (2 H, m), 2. 92-3. 02 (2 H, m), 3. 30-3. 39 (2 H, m), 4. 36-4. 44 (1 H, m), 4. 74 (1 H, s), 6. 71-6. 78 (2 H, m), 6. 85-6. 94 (4 H, m), 7. 10-7. 16 (2 H, m)。

#### 【0664】

##### 参考例193

4-[2-クロロ-4-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)フェニル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルの製造

ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル (3. 94 g、21. 6ミリモル)、2-(4-ブromo-3-クロロフェノキシ)テトラヒドロピラン (5. 61 g、19. 2モル)、酢酸パラジウム (86. 4 mg、0. 39ミリモル)、BINAP (172 mg、0. 58ミリモル) 及びtert-ブトキシナトリウム (2. 4 g、25. 0ミリモル) を窒素雰囲気下トルエン (40 ml) 中にて2時間加熱還流した。反応液に酢酸エチル及び水を加え、攪拌して沈殿物をセライト濾過により除去した後、濾液を酢酸エチルで抽出した。有機相を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濾過した。得られた濾液を減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル=20/1) により精製し、黄色油状物質の4-[2-クロロ-4-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)フェニル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル (4. 72 g、収率62%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1. 48 (9 H, s), 1. 51-2. 04 (6 H, m), 2. 88-2. 93 (4 H, m), 3. 56-3. 63 (5 H, m), 3. 83-3. 94 (1 H, m), 5. 31-5. 34 (1 H, m), 6. 88-6. 96 (2 H, m), 7. 10-7. 13 (1 H, m)。

#### 【0665】

##### 参考例194

4-(2-クロロ-4-ヒドロキシフェニル)ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルの製造

参考例 193 で製造した 4- [2-クロロ-4- (テトラヒドロピラン-2-イルオキシ) フェニル] ピペラジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル (4.73 g、11.9 ミリモル) をエタノール (50 ml) に懸濁し、ピリジニウム *p*-トルエンスルホナートを触媒量加え 70℃ で 1 時間攪拌した。エタノールを減圧留去し、残渣に塩化メチレン及び飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え攪拌した。析出物を濾取後、減圧乾燥し、白色粉末の 4- (2-クロロ-4-ヒドロキシフェニル) ピペラジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル (2.68 g、収率 72%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.49 (9H, s), 2.87-2.91 (4H, m), 3.55-3.60 (4H, m), 5.19 (1H, br), 6.68-6.74 (1H, m), 6.88-6.93 (2H, m)。

【0666】

参考例 195

4- (4-アセトキシベンゾイル) ピペラジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル

*p*-アセトキシ安息香酸 (11 g、61.1 ミリモル) を塩化メチレン (100 ml) に溶解し、DMF (3 滴) 及び塩化チオニル (5.54 ml、76.3 ミリモル) を加え 2 時間加熱還流した。これを氷冷しピペラジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル (10.3 g、55.5 ミリモル) 及びピリジン (12 ml、0.15 モル) の塩化メチレン (100 ml) 溶液を滴下して加え、2 時間室温で攪拌した。反応液を塩化メチレンで希釈し水、10% 塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄して硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濾過した。得られた濾液を減圧下にて濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/酢酸エチル=20/1) で分離精製し、白色固体の 4- (4-アセトキシベンゾイル) ピペラジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル (18.5 g、収率 87%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.47 (9H, s), 2.31 (3H, s), 3.46 (8H, br), 7.

1.2-7.18 (2H, m), 7.41-7.46 (2H, m)。

【0667】

参考例 196

4-(4-ヒドロキシベンゾイル) ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルの製造

参考例 195 で製造した 4-(4-アセトキシベンゾイル) ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (18.5 g、53.1 ミリモル) をメタノール (200 ml) に溶解し、炭酸カリウム (370 mg、2.65 ミリモル) を加え、室温で終夜攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣に 5% 塩酸及び塩化メチレンを加え激しく攪拌した。析出物を濾取して水、塩化メチレンで洗浄後、減圧乾燥して、白色粉末の 4-(4-ヒドロキシベンゾイル) ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (14.9 g、収率 92%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.48 (9H, s), 3.46 (4H, br), 3.60 (4H, br), 6.75-6.79 (2H, m), 7.22-7.28 (2H, m)。

【0668】

参考例 197

1-ベンジル-4-[4-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ) フェニル] ピペリジン-4-オール の製造

2-(4-ブロモフェノキシ) テトラヒドロピラン (7.2 g、28 ミリモル) を THF (70 ml) に溶解し、 $-60^\circ\text{C}$  に冷却した。n-ブチルリチウム (1.53 M) ヘキサン溶液 (20 ml、30.8 ミリモル) を滴下して加え、30 分攪拌した。1-ベンジル-4-ピペリドン (5.3 g、28 ミリモル) の THF (20 ml) 溶液を滴下して加え、 $0^\circ\text{C}$  まで昇温しつつ 3 時間攪拌した。反応液に塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濾過した。得られた濾液を減圧下にて濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル = 20/1) で分離精製し、橙色油状物質の 1-ベンジル-4-[4-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ) フェニル] ピペリジン-4-オール (5.27

g、収率 51%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.52–2.21 (11H, m), 2.41–2.52 (2H, m), 2.74–2.78 (2H, m), 3.57 (2H, s), 3.56–3.63 (1H, m), 3.83–3.96 (1H, m), 5.39–5.42 (1H, m), 6.98–7.04 (2H, m), 7.20–7.44 (7H, m)。

【0669】

#### 参考例 198

4-(4-ヒドロキシフェニル) ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルの製造

参考例 197 で製造した 1-ベンジル-4-[4-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ) フェニル] ピペリジン-4-オール (1.67 g、4.55 ミリモル) をアセトニトリル (45 ml) に溶解し、 $-10^\circ\text{C}$  に冷却した。この冷却液にトリエチルシラン (2.9 ml、18.2 ミリモル) 及び三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体 (1.1 ml、9.1 ミリモル) を加え、室温で 2 日間撹拌した。反応液に水を加え、塩化メチレンで抽出した。硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濾過し、得られた濾液を減圧下にて濃縮した。残渣をエタノール (50 ml) に溶解し、20% 水酸化パラジウム/炭素を触媒量加え、水素雰囲気下室温で終夜撹拌した。反応液をセライト濾過し、濾液に二炭酸ジ tert-ブチル (1.1 ml、4.78 ミリモル) を加え、室温で 30 分撹拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/メタノール = 50/1) で分離精製し、白色固体の 4-(4-ヒドロキシフェニル) ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (1.07 g、収率 85%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.41–1.63 (2H, m), 1.49 (9H, s), 1.73–1.80 (2H, m), 2.50–2.62 (1H, m), 2.73–2.83 (2H, m), 4.19–4.24 (2H, m), 5.87 (1H, bs), 6.76–6.81 (2H, m), 7.02–7.08 (2H, m)。



## 【0670】

## 参考例 199

4-[3-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)フェニル]ピペラジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステルの製造

ピペラジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル (2.94 g、15.8 ミリモル)、2-(3-ブロモフェノキシ)テトラヒドロピラン (3.69 g、14.4 ミリモル)、酢酸パラジウム (64 mg、0.29 ミリモル)、BINAP (285 mg、0.43 ミリモル) 及び *tert*-ブトキシナトリウム (1.8 g、18.7 ミリモル) を窒素雰囲気下トルエン (40 ml) 中にて 2 時間加熱還流した。反応液に酢酸エチル及び水を加え、攪拌して沈殿物をセライト濾過により除去した後、濾液を酢酸エチルで抽出した。有機相を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濾過した。得られた濾液を減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル=20/1) により精製し、無色油状物質の 4-[3-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)フェニル]ピペラジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル (5.3 g、収率 99%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.48 (9H, s), 1.52-2.04 (6H, m), 3.10-3.15 (4H, m), 3.53-3.64 (5H, m), 3.87-3.94 (1H, m), 5.38-5.41 (1H, m), 6.53-6.63 (3H, m), 7.12-7.19 (1H, m)。

## 【0671】

## 参考例 200

4-(3-ヒドロキシフェニル)ピペラジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステルの製造

参考例 199 で製造した 4-[3-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)フェニル]ピペラジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル (5.20 g、14.4 ミリモル) をエタノール (100 ml) に懸濁し、ピリジニウム *p*-トルエンスルホナートを触媒量加え、70℃で 1.5 時間攪拌した。エタノール

を減圧留去し、残渣に塩化メチレン、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え攪拌した。析出物を濾取後、減圧乾燥し、淡茶色粉末の4-(3-ヒドロキシフェニル)ピペラジーン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル (3.73 g、収率93%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.49 (9H, s), 3.09-3.14 (4H, m), 3.54-3.59 (4H, m), 5.38 (1H, br), 6.33-6.41 (2H, m), 6.47-6.52 (1H, m), 7.08-7.15 (1H, m)。

【0672】

#### 参考例 201

##### 3-メチル-2-メチレンブチルアルデヒドの製造

ジャーナル オブ アメリカンケミカルソサイエティー、1957年 p. 3267 (J. Am. Chem. Soc., 3267, 1957) 記載の方法に従って、3-メチル-2-メチレンブチルアルデヒドを製造した。即ち、イソバレールアルデヒド (100 ml、932ミリモル)、37%ホルマリン (83.8 ml、1120ミリモル) 及びジメチルアミン塩酸塩 (91.2 g、1120ミリモル) を70℃で30時間攪拌した。水蒸気蒸留し、留分を分液し、水相からジエチルエーテルで抽出した。有機相を合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。濃縮液を蒸留して、無色液体の3-メチル-2-メチレンブチルアルデヒド (65.5 g、収率72%)を得た。

沸点105-115℃

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.08 (6H, d,  $J=6.9\text{ Hz}$ ), 2.75-2.89 (1H, m), 5.95 (1H, s), 6.24 (1H, s), 9.53 (1H, s)。

【0673】

#### 参考例 202

##### 3-メチル-2-メチレンブタン-1-オール製造

参考例201で製造した3-メチル-2-メチレンブチルアルデヒド (65 g、668ミリモル) のTHF (30 ml) を、水素化リチウムアルミニウム (1

4. 15 g、373ミリモル)のTHF(1000ml)の懸濁液に氷冷攪拌下、滴下し、更に自然昇温させて2時間攪拌した。氷冷下、水、15%水酸化ナトリウム水溶液、水を加え、濾過して硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮し、無色液体の3-メチル-2-メチレンブタン-1-オール(61.5 g、収率93%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.07 (6H, d,  $J=6.9\text{ Hz}$ ), 1.42 (1H, t,  $J=6.1\text{ Hz}$ ), 2.25-2.43 (1H, m), 4.13 (2H, d,  $J=6.1\text{ Hz}$ ), 4.84-4.93 (1H, m), 4.98-5.05 (1H, m)。

#### 【0674】

##### 参考例203

##### 2-メトキシメトキシメチル-3-メチル-1-ブテンの製造

参考例202で製造した3-メチル-2-メチレンブタン-1-オール(61.5 g、615ミリモル)のTHF(500ml)溶液に氷冷攪拌下、クロロメチルメチルエーテル(98ml、1292ミリモル)及びN-エチルジイソプロピルアミン(234ml、1344ミリモル)を加え、室温で22時間攪拌した。反応液を濾過し、濾液を減圧濃縮した。ジエチルエーテルを加え、水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮し、無色液体の2-メトキシメトキシメチル-3-メチル-1-ブテン(89 g、定量的)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.07 (6H, d,  $J=6.9\text{ Hz}$ ), 2.25-2.41 (1H, m), 3.39 (3H, s), 4.05 (2H, s), 4.65 (2H, s), 4.87-4.95 (1H, m), 5.00-5.05 (1H, m)。

#### 【0675】

##### 参考例204

##### 2-メチレンブチルアルデヒドの製造

ブチルアルデヒド(100ml、1110ミリモル)、37%ホルマリン(99.8ml、1330ミリモル)及びジメチルアミン塩酸塩(108.6 g、1330ミリモル)の混合物を70℃で23時間攪拌した。水蒸気蒸留し、留分を

分液し、水相からジエチルエーテルで抽出した。有機相を合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。濃縮液を蒸留して、無色液体の2-メチレンブチルアルデヒド(66.9g、収率72%)を得た。

沸点70-93℃

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.08 (3H, t,  $J=7.5\text{ Hz}$ ), 2.27 (2H, q,  $J=7.5\text{ Hz}$ ), 5.98 (1H, s), 6.25 (1H, s), 9.56 (1H, s)。

【0676】

参考例205

2-メチレン-1-ブタノールの製造

参考例204で製造した2-メチレンブチルアルデヒド(66.9g、796ミリモル)を水素化リチウムアルミニウム(15.1g、398ミリモル)のTHF(1000ml)の懸濁液に氷冷攪拌下滴下し、同温度下で1時間攪拌した。水、15%水酸化ナトリウム水溶液、水を加え、濾過して硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮し、無色液体の2-メチレン-1-ブタノール(65.1g、収率95%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.07 (3H, t,  $J=7.5\text{ Hz}$ ), 1.44 (1H, t,  $J=6.0\text{ Hz}$ ), 2.13 (2H, q,  $J=7.5\text{ Hz}$ ), 4.09 (2H, d,  $J=6.0\text{ Hz}$ ), 4.82-4.93 (1H, m), 4.98-5.07 (1H, m)。

【0677】

参考例206

2-メトキシメトキシメチル-1-ブテンの製造

参考例205で製造した2-メチレン-1-ブタノール(65.1g、757ミリモル)のTHF(750ml)溶液に氷冷攪拌下、クロロメチルメチルエーテル(103.4ml、1363ミリモル)及びN-エチルジイソプロピルアミン(247.2ml、1419ミリモル)を加え、室温で3日間攪拌した。反応混合液を濾過し、濾液を減圧濃縮した。残渣をジエチルエーテルに溶解し、水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮し、無色液体の2-メ

トキシメトキシメチル-1-ブテン (98 g、定量的) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1. 07 (3H, t,  $J=7.5\text{ Hz}$ ), 2. 09 (2H, q,  $J=7.5\text{ Hz}$ ), 3. 38 (3H, s), 4. 01 (2H, s), 4. 64 (2H, s), 4. 86-4. 95 (1H, m), 5. 00-5. 05 (1H, m)。

【0678】

#### 参考例 207

4-[2-オキソ-2-(4-オキソピペリジン-1-イル) エチル] ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルの製造

1-(2-クロロアセチル) ピペリジン-4-オン (5. 17 g、29. 4 ミリモル) をアセトニトリル (50 ml) に溶解した。この溶液にピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (5. 48 g、29. 4 ミリモル) 及び N-エチルジイソプロピルアミン (6. 2 ml、35. 3 ミリモル) を加え、2 時間加熱還流した。反応液を室温に戻し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機相を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後減圧濾過した。得られた濾液を減圧下にて濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/メタノール=100/1) で精製して淡黄色固体の 4-[2-オキソ-2-(4-オキソピペリジン-1-イル) エチル] ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (6. 49 g、収率 68%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1. 46 (9H, s), 2. 44-2. 54 (8H, m), 3. 28 (2H, s), 3. 42-3. 47 (4H, m), 3. 85-3. 90 (4H, m)。

【0679】

#### 参考例 208

酢酸 4-メチル-4-ペンテニルエステルの製造

メチルトリフェニルホスホニウムブロミド (30 g、84 ミリモル) 及び THF (300 ml) の混合物に tert-ブトキシカリウム (9. 4 g、84 ミリモル) を加え、室温下にて 40 分攪拌した。氷冷下にて酢酸 4-オキソペンチルエステル (9. 9 g、68. 8 ミリモル) を THF (30 ml) に溶解した溶液を

徐々に滴下し、室温下にて2時間攪拌した。反応液を氷水中に注ぎ、ジエチルエーテルにより2回抽出した。有機相を合わせ、飽和食塩水により洗浄し、硫酸マグネシウムにより乾燥した。減圧濾過後、濾液を減圧下にて濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し（*n*-ヘキサン/酢酸エチル=4/1）、無色オイルの酢酸4-メチル-4-ペンテニルエステル（5.9 g、収率60.4%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.70-1.86 (5H, m), 2.00-2.14 (5H, m), 4.07 (2H, t,  $J=6.7\text{ Hz}$ ), 4.69 (1H, s), 4.74 (1H, s)

。

#### 【0680】

##### 参考例 209

4-(2-メチル-2-オキシラニルメチル) ピペラジーン-1-カルボン酸ベンジルエステルの製造

水素化ナトリウム（0.37 g、9.32ミリモル）のDMSO（20 ml）懸濁液に氷冷攪拌下、トリメチルスルホニウムヨード（1.96 g、8.91ミリモル）を加え、室温で30分間攪拌し、4-(2-オキソプロピル) ピペラジーン-1-カルボン酸ベンジルエステル（2.24 g、8.10ミリモル）のDMSO（10 ml）溶液を加え、更に室温で1時間攪拌した。氷水に注ぎ、ジエチルエーテルで抽出し、水で洗浄して硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。微黄色液体の4-(2-メチル-2-オキシラニルメチル) ピペラジーン-1-カルボン酸ベンジルエステル（1.51 g、収率64%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.37 (3H, s), 2.27-2.63 (8H, m), 3.44-3.63 (4H, m), 5.13 (2H, s), 7.29-7.44 (5H, m)。

#### 【0681】

##### 参考例 210

4-(2-メチル-2-オキシラニルメチル) ホモピペラジーン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステルの製造

水素化ナトリウム (4.3 g、109 ミリモル) を DMSO (200 ml) に懸濁し、トリメチルスルホキソニウムヨード (22.95 g、104 ミリモル) を徐々に加え、室温下にて 2 時間攪拌した。得られる混合物に、参考例 10 で製造した 4-(2-オキソプロピル) ホモピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (24.3 g、94.8 ミリモル) を DMSO (25 ml) に溶解した溶液を徐々に滴下し、室温下にて 1 時間攪拌した。反応液を氷水中に注ぎ、ジエチルエーテルにより抽出し、硫酸マグネシウムにより乾燥した。減圧濾過後、濾液を減圧下にて濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し (塩化メチレン/メタノール=100/1)、微黄色オイルの 4-(2-メチル-2-オキシラニルメチル) ホモピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (15.38 g、収率 60%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.38 (3H, s), 1.43 (9H, s), 1.69-1.90 (2H, m), 2.40-2.75 (8H, m), 3.36-3.55 (4H, m)。

【0682】

#### 参考例 211

4-[2-(2-メチル-2-オキシラニル) エチル] ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルの製造

窒素雰囲気下、水素化ナトリウム (1.2 g、35 ミリモル) を DMSO (120 ml) に懸濁し、トリメチルスルホキソニウムヨード (7.8 g、35 ミリモル) を徐々に加え、室温下にて 2 時間攪拌した。得られる混合物に、4-(3-オキソブチル) ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (6.1 g、23.8 ミリモル) を DMSO (10 ml) に溶解した溶液を徐々に滴下し、室温下にて 1.5 時間攪拌後、50~60℃にて 1.5 時間攪拌した。反応液を室温に戻し、氷水中に注ぎ、酢酸エチルにより 3 回抽出した。有機相を合わせ、3 回水洗後、飽和食塩水により洗浄し、硫酸ナトリウムにより乾燥した。減圧濾過後、濾液を減圧下にて濃縮し、微黄色オイルの 4-[2-(2-メチル-2-オキシラニル) エチル] ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (5.6 g、収率 87%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1. 33 (3H, s), 1. 46 (9H, s), 1. 66-1. 85 (2H, m), 2. 28-2. 50 (6H, m), 2. 55-2. 66 (2H, m), 3. 34-3. 47 (4H, m)。

【0683】

参考例 212

1-(2-メチル-2-オキシラニルメチル)-4-(4-トリフルオロメチルフェニル) ピペラジンの製造

ジメチルスルホキシド (30 ml) に水素化ナトリウム (484 mg、12.1 ミリモル) を懸濁させた。この懸濁液にトリメチルスルホニウムヨージド (2.5 g、11.6 ミリモル) を少しずつ加え、室温で1時間攪拌した。得られる混合物に、1-{4-(4-トリフルオロメチルフェニル) ピペラジン-1-イル} プロパン-2-オン (3.4 g、11.9 ミリモル) をジメチルスルホキシド (20 ml) に溶解した溶液を加え、室温で1時間攪拌した。反応液を氷水に注ぎ、ジエチルエーテル抽出した。有機相を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濾過した。得られた濾液を減圧下にて濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/メタノール=100/1) により精製し、淡黄色粉末の1-(2-メチル-2-オキシラニルメチル)-4-(4-トリフルオロメチルフェニル) ピペラジン (3.2 g、収率98%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1. 40 (3H, s), 2. 33 (1H, d,  $J=13.0\text{ Hz}$ ), 2. 53-2. 73 (7H, m), 3. 26-3. 30 (4H, m), 6. 91 (2H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7. 47 (2H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ )。

【0684】

参考例 212 と同様にして、参考例 213 ~ 参考例 217 の化合物を製造した。

【0685】

参考例 213



1-(2-メチル-2-オキシラニルメチル)-4-(4-ビフェニル) ピペラジン

淡黄色粉末、収率99%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.41 (3H, s), 2.37 (1H, d,  $J=12.9\text{ Hz}$ ), 2.58-2.76 (7H, m), 3.23-3.28 (4H, m), 6.97-7.01 (2H, m), 7.24-7.30 (1H, m), 7.37-7.43 (2H, m), 7.49-7.58 (4H, m)。

【0686】

参考例 214

1-(2-メチル-2-オキシラニルメチル)-4-(4-クロロフェニル) ピペラジン

淡黄色粉末、収率99%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.39 (3H, s), 2.34 (1H, d,  $J=12.9\text{ Hz}$ ), 2.54-2.73 (7H, m), 3.14-3.18 (4H, m), 6.81-6.87 (2H, m), 7.16-7.22 (2H, m)。

【0687】

参考例 215

1-(2-メチル-2-オキシラニルメチル)-4-(4-トリフルオロメトキシフェニル) ピペラジン

淡黄色粉末、収率99%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.40 (3H, s), 2.34 (1H, d,  $J=12.9\text{ Hz}$ ), 2.54-2.73 (7H, m), 3.16-3.20 (4H, m), 6.85-6.92 (2H, m), 7.08-7.13 (2H, m)。

【0688】

参考例 216

1-(2-メチル-2-オキシラニルメチル)-4-(ピリジン-2-イル) ピ

ペラジン

淡黄色粉末、収率 99%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.41 (3H, s), 2.35 (1H, d,  $J=12.9\text{ Hz}$ ), 2.50–2.69 (7H, m), 3.48–3.60 (4H, m), 6.59–6.66 (2H, m), 7.43–7.50 (1H, m), 8.17–8.20 (1H, m)。

【0689】

参考例 217

1-(2-メチル-2-オキシラニルメチル)-4-(ピリミジン-2-イル)ピペラジン

淡黄色粉末、収率 99%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.41 (3H, s), 2.36 (1H, d,  $J=12.9\text{ Hz}$ ), 2.45–2.64 (7H, m), 3.81–3.85 (4H, m), 6.47 (1H, t,  $J=4.8\text{ Hz}$ ), 8.30 (2H, d,  $J=4.8\text{ Hz}$ )。

【0690】

参考例 218

N-メチル- [1-(2-メチル-2-オキシラニルメチル) ピペリジン-4-イル] カルバミン酸 tert-ブチルエステルの製造

ジメチルスルホキシド (20 ml) に水素化ナトリウム (372 mg、9.32 ミリモル) を懸濁させた。この懸濁液にトリメチルスルホソニウムヨード (1.96 g、8.89 ミリモル) を少しずつ加え、室温で 1.5 時間攪拌した。得られる混合物に、N-メチル- [1-(2-オキソプロピル) ピペリジン-4-イル] カルバミン酸 tert-ブチルエステル (2.3 g、8.5 ミリモル) をジメチルスルホキシド (20 ml) に溶解した溶液を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応液を氷水に注ぎ、ジエチルエーテル抽出した。有機相を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濾過した。得られた濾液を減圧下にて濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/メタノ

ール=100/1)により精製し、淡黄色油状物質のN-メチル-[1-(2-メチル-2-オキシラニルメチル)ピペリジン-4-イル]カルバミン酸tert-ブチルエステル(2.1g、収率86%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.36 (3H, s), 1.46 (9H, s), 1.55-1.79 (5H, m), 1.97-2.13 (2H, m), 2.30 (1H, d,  $J=12.9\text{ Hz}$ ), 2.49 (1H, d,  $J=12.9\text{ Hz}$ ), 2.59 (2H, s), 2.74 (3H, s), 2.88-3.06 (2H, m)。

【0691】

#### 参考例 219

3-(2-メチル-2-オキシラニル)ピリジンの製造

3-アセチルピリジン(8g、66.1ミリモル)を用い、参考例218と同様にして、淡茶オイルの3-(2-メチル-2-オキシラニル)ピリジン(7g、収率78.4%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.74 (3H, s), 2.82 (1H, d,  $J=5.2\text{ Hz}$ ), 3.02 (1H, d,  $J=5.2\text{ Hz}$ ), 7.21-7.33 (1H, m), 7.58-7.70 (1H, m), 8.54 (1H, dd, 1.6 Hz, 4.8 Hz), 8.65 (1H, d,  $J=2.3\text{ Hz}$ )。

【0692】

#### 参考例 220

1-オキサー-6-アザスピロ[2,5]オクタン-6-カルボン酸tert-ブチルエステルの製造

ジメチルスルホキシド(600ml)に水素化ナトリウム(13.3g、0.33モル)を懸濁させた。この懸濁液にトリメチルスルホソニウムヨージド(70g、0.32モル)を少しずつ加え、室温で1時間攪拌した。得られる混合物に、4-オキソ-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(58g、0.291モル)をゆっくり加え、55℃で1時間攪拌した。反応液を氷水に注ぎ込み、ジエチルエーテル抽出した。有機相を飽和食塩水で洗浄し、硫酸

マグネシウムで乾燥後、減圧濾過した。得られた濾液を減圧下にて濃縮し、残渣を *n*-ヘキサンで結晶化して白色粉末の 1-オキサ-6-アザスピロ [2, 5] オクタン-6-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル (61.7 g、収率 96%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.40-1.53 (2H, m), 1.47 (9H, s), 1.72-1.85 (2H, m), 2.69 (2H, s), 3.37-3.48 (2H, m), 3.67-3.77 (2H, m)。

【0693】

#### 参考例 221

4-[2-(1-オキサ-6-アザスピロ [2, 5] オクタン-6-イル)-2-オキソエチル] ピペラジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステルの製造  
ジメチルスルホキシド (50 ml) に水素化ナトリウム (385 mg、9.64 ミリモル) を懸濁させた。この懸濁液にトリメチルスルホキソニウムヨージド (2.02 g、9.20 ミリモル) を少しずつ加え、室温で 1 時間攪拌した。得られる混合物に、4-[2-オキソ-2-(4-オキソピペリジン-1-イル)エチル] ピペラジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル (2.85 g、8.76 ミリモル) の DMSO (10 ml) 溶液を加え、室温で 2 時間、55℃ で 1 時間攪拌した。反応液を氷水に注ぎ込み、ジエチルエーテル抽出した。有機相を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濾過した。得られた濾液を減圧下にて濃縮し、白色固体の 4-[2-(1-オキサ-6-アザスピロ [2, 5] オクタン-6-イル)-2-オキソエチル] ピペラジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル (2.97 g、収率 99%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.45-1.54 (1H, m), 1.48 (9H, s), 1.78-1.93 (1H, m), 2.44-2.49 (4H, m), 2.62 (2H, s), 2.73 (2H, s), 3.42-3.47 (2H, m), 3.52-3.68 (1H, m), 3.77-3.88 (1H, m)。

【0694】

## 参考例 222

6-(4-トリフルオロメチルフェニル)-1-オキサ-6-アザスピロ[2, 5]オクタンの製造

ジメチルスルホキシド (30 ml) へ水素化ナトリウム (361 mg、9.02 ミリモル) を懸濁させた。この懸濁液にトリメチルスルホソニウムヨージド (2.00 g、9.02 ミリモル) を少しずつ加え、室温で 1 時間攪拌した。得られる混合物に、1-(4-トリフルオロメチルフェニル) ピペリジン-4-オン (2.00 g、8.2 ミリモル) の DMSO (10 ml) 溶液を加え、室温で終夜攪拌した。反応液を氷水に注ぎ、ジエチルエーテル抽出した。有機相を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濾過した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル=5/1) により精製し、淡黄色固体の 6-(4-トリフルオロメチルフェニル)-1-オキサ-6-アザスピロ[2, 5]オクタン (1.51 g、収率 72%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.54-1.65 (2H, m), 1.91-2.04 (2H, m), 2.54-2.59 (2H, m), 2.73 (2H, s), 3.38-3.48 (2H, m), 3.52-3.62 (2H, m), 6.95 (2H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.48 (2H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ )。

【0695】

## 参考例 223

酢酸 3-(2-メチル-2-オキシラニル) プロピルエステルの製造

参考例 208 で製造した酢酸 4-メチル-4-ペンテニルエステル (5.9 g、41.5 ミリモル) 及び塩化メチレン (60 ml) の混合物に、氷冷下にて m-クロロ過安息香酸 (12.3 g、71.30 ミリモル) を徐々に加え、室温下にて 2 時間攪拌した。氷冷下にて飽和亜硫酸ナトリウム水溶液、飽和炭酸ナトリウムを加え、30 分攪拌後、分液した。水相をさらに塩化メチレンにより抽出した。有機相を合わせ、飽和重曹水、飽和食塩水の順に洗浄し、硫酸ナトリウムにより乾燥した。減圧濾過後、濾液を減圧下にて濃縮し、無色オイルの酢酸 3-(2-メチル-2-オキシラニル) プロピルエステル (6.9 g、定量的) を得た。

。

 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1. 33 (3H, s), 1. 56-1. 79 (4H, m), 2. 05 (3H, s), 2. 56-2. 70 (2H, m), 4. 08 (2H, t,  $J=6.5\text{ Hz}$ )

。

## 【0696】

## 参考例 224

1-エチル-5-[2-(2-メチル-2-オキシラニル)エチル]-1H-テトラゾールの製造

1-エチル-5-(3-メチル-3-ブテニル)-1H-テトラゾール (0. 95 g、5. 71 ミリモル) の塩化メチレン (20 ml) 溶液に氷冷攪拌下、m-クロロ過安息香酸 (1. 97 g、7. 99 ミリモル) を少量ずつ加え、更に室温で21時間攪拌した。反応混合液にチオ硫酸ナトリウムと炭酸水素ナトリウムを加え、濾過して塩化メチレン相を炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。微黄色液体の1-エチル-5-[2-(2-メチル-2-オキシラニル)エチル]-1H-テトラゾール (1. 2 g、定量的) を得た。

 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1. 40 (3H, s), 1. 55 (3H, t,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 2. 00-2. 16 (1H, m), 2. 20-2. 37 (1H, m), 2. 66 (2H, s), 2. 78-2. 98 (2H, m), 4. 32 (2H, q,  $J=7.3\text{ Hz}$ )。

## 【0697】

対応する出発原料を用い、参考例224と同様にして、参考例225及び参考例226の化合物を製造した。

## 【0698】

## 参考例 225

1-フェニル-5-[2-(2-メチル-2-オキシラニル)エチル]-1H-テトラゾール

収率 100%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1. 32 (3H, s), 2. 01–2. 28 (2H, m), 2. 59 (2H, s), 2. 92–2. 99 (2H, m), 7. 43–7. 47 (2H, m), 7. 58–7. 63 (3H, m)。

【0699】

参考例 226

1-(4-クロロフェニル)-5-[2-(2-メチル-2-オキシラニル)エチル]-1H-テトラゾール

収率 100%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1. 33 (3H, s), 2. 00–2. 12 (1H, m), 2. 19–2. 31 (1H, m), 2. 60 (2H, s), 2. 90–2. 97 (2H, m), 7. 39–7. 45 (2H, m), 7. 56–7. 62 (2H, m)。

【0700】

参考例 227

1-(2-メチル-2-オキシラニルメチル)-1, 4-ジヒドロベンゾ[d][1, 3]オキサジン-2-オンの製造

1-(2-メチル-2-プロペニル)-1, 4-ジヒドロベンゾ[d][1, 3]オキサジン-2-オン (7. 09 g、34. 88ミリモル) の塩化メチレン (150ml) 溶液にm-クロロ過安息香酸 (13. 76 g、55. 81ミリモル) を加え、室温で24時間攪拌した。チオ硫酸ナトリウム及び炭酸水素ナトリウムを加え、濾過して塩化メチレン相を炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル=4/1) により精製し、微黄色液体の1-(2-メチル-2-オキシラニルメチル)-1, 4-ジヒドロベンゾ[d][1, 3]オキサジン-2-オン (5. 13 g、67%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

$\delta$  1. 39 (3H, s), 2. 70 (1H, d,  $J=4. 4\text{ Hz}$ ), 2. 78 (1H, d,  $J=4. 4\text{ Hz}$ ), 3. 79 (1H, d,  $J=15. 5\text{ Hz}$ ), 4

・ 5.1 (1H, d,  $J=15.5$  Hz), 5.23 (2H, s), 7.04-7.13 (2H, m), 7.21-7.27 (1H, m), 7.29-7.38 (1H, m)。

#### 【0701】

##### 参考例 228

3-(2-メチル-2-オキシラニルメチル)-3H-ベンゾオキサゾール-2-オンの製造

3-(2-メチル-2-プロペニル)-3H-ベンゾオキサゾール-2-オン (1.66 g、8.77 ミリモル) 及び塩化メチレン (30 ml) の混合物に、氷冷下にて m-クロロ過安息香酸 (1.66 g、9.65 ミリモル) を加え、室温下にて終夜撹拌した。反応液を減圧濾過し、濾液を 20% 亜硫酸ナトリウム水溶液、飽和重曹水、飽和食塩水の順に洗浄し、硫酸マグネシウムにより乾燥した。減圧濾過後、濾液を減圧下にて濃縮した。残渣を塩化メチレン/n-ヘキサンにより処理し、析出晶を濾取することにより白色粉末の 3-(2-メチル-2-オキシラニルメチル)-3H-ベンゾオキサゾール-2-オン (1.78 g、収率 99%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.38 (3H, s), 2.73 (1H, d,  $J=4.3$  Hz), 2.81 (1H, d,  $J=4.3$  Hz), 3.68 (1H, d,  $J=15.0$  Hz), 4.26 (1H, d,  $J=15.0$  Hz), 7.09-7.29 (4H, m)。

#### 【0702】

対応する出発原料を用い、参考例 228 と同様にして、参考例 229～参考例 232 の化合物を製造した。

#### 【0703】

##### 参考例 229

5-クロロ-3-(2-メチル-2-オキシラニルメチル)-3H-ベンゾオキサゾール-2-オン

収率 93%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:



1. 38 (3H, s), 2. 75 (1H, d,  $J=4.2$  Hz), 2. 79 (1H, d,  $J=4.2$  Hz), 3. 60 (1H, d,  $J=15.1$  Hz), 4. 28 (1H, d,  $J=15.1$  Hz), 7. 05-7. 16 (2H, m), 7. 20-7. 27 (1H, m)。

【0704】

参考例230

5-フルオロ-3-(2-メチル-2-オキシラニルメチル)-3H-ベンゾオキサゾール-2-オン

収率97%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1. 38 (3H, s), 2. 75 (1H, d,  $J=4.3$  Hz), 2. 80 (1H, d,  $J=4.3$  Hz), 3. 60 (1H, d,  $J=15.1$  Hz), 4. 29 (1H, d,  $J=15.1$  Hz), 6. 75-6. 85 (1H, m), 7. 01 (1H, dd,  $J=2.6$  Hz, 7. 9 Hz), 7. 13 (1H, dd,  $J=4.2$  Hz, 8. 8 Hz)。

【0705】

参考例231

5-フェニル-3-(2-メチル-2-オキシラニルメチル)-3H-ベンゾオキサゾール-2-オン

収率92%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1. 40 (3H, s), 2. 74 (1H, d,  $J=4.3$  Hz), 2. 82 (1H, d,  $J=4.3$  Hz), 3. 70 (1H, d,  $J=15.0$  Hz), 4. 32 (1H, d,  $J=15.0$  Hz), 7. 25 (1H, d,  $J=8.4$  Hz), 7. 29-7. 49 (5H, m), 7. 57 (2H, dd,  $J=1.6$  Hz, 8. 5 Hz)。

【0706】

参考例232

5-ブロモ-3-(2-メチル-2-オキシラニルメチル)-3H-ベンゾオキ

サゾール-2-オン

収率 80%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1. 38 (3H, s), 2. 75 (1H, d,  $J=4.2\text{ Hz}$ ), 2. 79 (1H, d,  $J=4.2\text{ Hz}$ ), 3. 61 (1H, d,  $J=15.1\text{ Hz}$ ), 4. 27 (1H, d,  $J=15.1\text{ Hz}$ ), 7. 08 (1H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 7. 18-7. 31 (1H, m), 7. 38 (1H, d,  $J=1.9\text{ Hz}$ )。

【0707】

参考例 233

1-(2-メチル-2-オキシラニルメチル)-3-フェニル-1, 3-ジヒドロベンゾイミダゾール-2-オンの製造

1-(2-メチル-2-プロペニル)-3-フェニル-1, 3-ジヒドロベンゾイミダゾール-2-オン (720 mg、2. 72 ミリモル) を用い、参考例 228 と同様にして、微黄色オイルの 1-(2-メチル-2-オキシラニルメチル)-3-フェニル-1, 3-ジヒドロベンゾイミダゾール-2-オン (758 mg、収率 99%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1. 40 (3H, s), 2. 73 (1H, d,  $J=4.5\text{ Hz}$ ), 2. 86 (1H, d,  $J=4.5\text{ Hz}$ ), 3. 82 (1H, d,  $J=15.0\text{ Hz}$ ), 4. 38 (1H, d,  $J=15.0\text{ Hz}$ ), 7. 02-7. 30 (4H, m), 7. 34-7. 45 (1H, m), 7. 50-7. 57 (4H, m)。

【0708】

対応する出発原料を用い、参考例 233 と同様にして、参考例 234 ~ 参考例 245 の化合物を製造した。

【0709】

参考例 234

1-(4-フルオロフェニル)-3-(2-メチル-2-オキシラニルメチル)-1, 3-ジヒドロベンゾイミダゾール-2-オン

収率 96%

$^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1. 40 (3H, s), 2. 73 (1H, d,  $J=4.5\text{ Hz}$ ), 2. 85 (1H, d,  $J=4.5\text{ Hz}$ ), 3. 81 (1H, d,  $J=15.0\text{ Hz}$ ), 4. 38 (1H, d,  $J=15.0\text{ Hz}$ ), 7. 00-7. 30 (6H, m), 7. 43-7. 57 (2H, m)。

【0710】

参考例 235

1-(1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イル)-3-(2-メチル-2-オキシラニルメチル)-1, 3-ジヒドロベンゾイミダゾール-2-オン

収率 40%

$^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1. 34 (3H, s), 1. 54 (9H, s), 1. 71-1. 87 (2H, m), 2. 20-2. 42 (2H, m), 2. 70 (1H, d,  $J=4.5\text{ Hz}$ ), 2. 71-2. 89 (3H, m), 3. 75 (1H, d,  $J=15.0\text{ Hz}$ ), 4. 20-4. 53 (4H, m), 7. 00-7. 13 (3H, m), 7. 15-7. 25 (1H, m)。

【0711】

参考例 236

1-メチル-3-(2-メチル-2-オキシラニルメチル)-1, 3-ジヒドロベンゾイミダゾール-2-オン

収率 68%

$^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1. 34 (3H, s), 2. 69 (1H, d,  $J=4.5\text{ Hz}$ ), 2. 78 (1H, d,  $J=4.5\text{ Hz}$ ), 3. 44 (3H, s), 3. 76 (1H, d,  $J=15.0\text{ Hz}$ ), 4. 31 (1H, d,  $J=15.0\text{ Hz}$ ), 6. 91-7. 00 (1H, m), 7. 05-7. 25 (3H, m)。

【0712】

参考例 237

5-クロロ-1-メチル-3-(2-メチル-2-オキシラニルメチル)-1,  
3-ジヒドロベンゾイミダゾール-2-オン

収率 89%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.34 (3H, s), 2.70 (1H, d,  $J=4.4\text{ Hz}$ ), 2.76 (1H, d,  $J=4.4\text{ Hz}$ ), 3.42 (3H, s), 3.69 (1H, d,  $J=15.1\text{ Hz}$ ), 4.28 (1H, d,  $J=15.1\text{ Hz}$ ), 6.88 (1H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 7.09 (1H, dd,  $J=1.9\text{ Hz}$ ,  $8.3\text{ Hz}$ ), 7.22 (1H, d,  $J=1.9\text{ Hz}$ )。

【0713】

参考例 238

1-メチル-3-(2-メチル-2-オキシラニルメチル)-5-トリフルオロ  
メチル-1,3-ジヒドロベンゾイミダゾール-2-オン

収率 99%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.36 (3H, s), 2.71 (1H, d,  $J=4.4\text{ Hz}$ ), 2.77 (1H, d,  $J=4.4\text{ Hz}$ ), 3.47 (3H, s), 3.74 (1H, d,  $J=15.1\text{ Hz}$ ), 4.38 (1H, d,  $J=15.1\text{ Hz}$ ), 7.04 (1H, d,  $J=8.2\text{ Hz}$ ), 7.39 (1H, dd,  $J=1.9\text{ Hz}$ ,  $8.2\text{ Hz}$ ), 7.45 (1H, d,  $J=1.9\text{ Hz}$ )。

【0714】

参考例 239

6-クロロ-1-メチル-3-(2-メチル-2-オキシラニルメチル)-1,  
3-ジヒドロベンゾイミダゾール-2-オン

収率 99%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.32 (3H, s), 2.69 (1H, d,  $J=4.6\text{ Hz}$ ), 2.75 (1H, d,  $J=4.6\text{ Hz}$ ), 3.41 (3H, s), 3.68 (1H, d,  $J=15.1\text{ Hz}$ ), 4.33 (1H, d,  $J=15.1\text{ Hz}$ ), 6.97 (1H,

d,  $J=1.9\text{ Hz}$ ), 7.07 (1H, dd,  $J=1.9\text{ Hz}$ , 8.4 Hz), 7.13 (1H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ )。

## 【0715】

## 参考例 240

5-フルオロ-1-メチル-3-(2-メチル-2-オキシラニルメチル)-1,3-ジヒドロベンゾイミダゾール-2-オン

収率 66%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.34 (3H, s), 2.70 (1H, d,  $J=4.4\text{ Hz}$ ), 2.77 (1H, d,  $J=4.4\text{ Hz}$ ), 3.42 (3H, s), 3.77 (1H, d,  $J=15.0\text{ Hz}$ ), 4.33 (1H, d,  $J=15.0\text{ Hz}$ ), 6.74-6.91 (2H, m), 7.00 (1H, dd,  $J=2.2\text{ Hz}$ , 8.6 Hz)。

## 【0716】

## 参考例 241

5-クロロ-1-エチル-3-(2-メチル-2-オキシラニルメチル)-1,3-ジヒドロベンゾイミダゾール-2-オン

収率 100%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.25-1.39 (6H, m), 2.70 (1H, d,  $J=4.4\text{ Hz}$ ), 2.76 (1H, d,  $J=4.4\text{ Hz}$ ), 3.69 (1H, d,  $J=15.1\text{ Hz}$ ), 3.93 (2H, q,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 4.30 (1H, d,  $J=15.06\text{ Hz}$ ), 6.90 (1H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 7.07 (1H, dd,  $J=2.0\text{ Hz}$ , 8.3 Hz), 7.23 (1H, d,  $J=2.0\text{ Hz}$ )。

## 【0717】

## 参考例 242

5-クロロ-1-イソプロピル-3-(2-メチル-2-オキシラニルメチル)-1,3-ジヒドロベンゾイミダゾール-2-オン

収率 100%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1. 34 (3H, s), 1. 53 (6H, dd,  $J=2.1$  Hz, 6. 7 Hz),  
2. 70 (1H, d,  $J=4.5$  Hz), 2. 75 (1H, d,  $J=4.5$  Hz),  
3. 68 (1H, d,  $J=15.1$  Hz), 4. 28 (1H, d,  $J=15.1$  Hz),  
4. 65-4. 79 (1H, m), 7. 04 (2H, s), 7. 22 (1H, s)。

## 【0718】

## 参考例 243

5-ジメチルアミノ-1-メチル-3-(2-メチル-2-オキシラニルメチル)-1, 3-ジヒドロベンゾイミダゾール-2-オン

収率 100%

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm:

1. 33 (3H, s), 2. 69 (1H, d,  $J=4.5$  Hz), 2. 79 (1H, d,  $J=4.5$  Hz), 2. 92 (6H, s), 3. 39 (3H, s), 3. 67 (1H, d,  $J=15.0$  Hz), 4. 32 (1H, d,  $J=15.0$  Hz), 6. 55 (1H, dd,  $J=2.4$  Hz, 8. 6 Hz), 6. 71 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 6. 85 (1H, d,  $J=8.6$  Hz)。

## 【0719】

## 参考例 244

5-クロロ-1-(n-ヘキシル)-3-(2-メチル-2-オキシラニルメチル)-1, 3-ジヒドロベンゾイミダゾール-2-オン

収率 100%

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl $_3$ )  $\delta$  ppm:

0. 87 (3H, t,  $J=6.9$  Hz), 1. 18-1. 43 (9H, m), 1. 64-1. 80 (2H, m), 2. 70 (1H, d,  $J=4.4$  Hz), 2. 75 (1H, d,  $J=4.4$  Hz), 3. 69 (1H, d,  $J=15.0$  Hz), 3. 86 (2H, t,  $J=7.4$  Hz), 4. 30 (1H, d,  $J=15.0$  Hz), 6. 88 (1H, d,  $J=8.4$  Hz), 7. 06 (1H, dd,  $J=1.9$  Hz, 8. 4 Hz), 7. 22 (1H, d,  $J=1.9$  Hz)。

## 【0720】

## 参考例 245

5-エトキシカルボニル-1-メチル-3-(2-メチル-2-オキシラニルメチル)-1,3-ジヒドロベンゾイミダゾール-2-オン

収率 100%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.32-1.43 (6H, m), 2.69 (1H, d,  $J=4.5\text{ Hz}$ ), 2.78 (1H, d,  $J=4.5\text{ Hz}$ ), 3.47 (3H, s), 3.87 (1H, d,  $J=15.0\text{ Hz}$ ), 4.28 (1H, d,  $J=15.0\text{ Hz}$ ), 4.39 (2H, q,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 7.00 (1H, d,  $J=8.2\text{ Hz}$ ), 7.85 (1H, d,  $J=1.5\text{ Hz}$ ), 7.90 (1H, dd,  $J=1.5\text{ Hz}$ ,  $8.2\text{ Hz}$ )。

【0721】

## 参考例 246

1-ベンジル-3-(2-メチル-2-オキシラニルメチル)イミダゾリジン-2-オンの製造

1-ベンジル-3-(2-メチル-2-プロペニル)イミダゾリジン-2-オン (1.63 g、7.05 ミリモル) を用い、参考例 228 と同様にして、微黄色オイルの 1-ベンジル-3-(2-メチル-2-オキシラニルメチル)イミダゾリジン-2-オン (680 mg、収率 39%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.35 (3H, s), 2.62 (1H, d,  $J=4.7\text{ Hz}$ ), 2.69 (1H, d,  $J=4.7\text{ Hz}$ ), 3.05-3.25 (3H, m), 3.27-3.49 (2H, m), 3.61 (1H, d,  $J=14.6\text{ Hz}$ ), 4.39 (2H, s), 7.20-7.34 (5H, m)。

【0722】

対応する出発原料を用い、参考例 246 と同様にして、参考例 247 ~ 参考例 250 の化合物を製造した。

【0723】

## 参考例 247

1 - (2-メチル-2-オキシラニルメチル) - 3-フェニルイミダゾリジン-2-オン

収率 58%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.37 (3H, s), 2.65 (1H, d,  $J=4.6\text{ Hz}$ ), 2.72 (1H, d,  $J=4.6\text{ Hz}$ ), 3.18 (1H, d,  $J=14.7\text{ Hz}$ ), 3.48-3.61 (2H, m), 3.64 (1H, d,  $J=14.7\text{ Hz}$ ), 3.77-3.91 (2H, m), 7.03 (1H, t,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 7.25-7.36 (2H, m), 7.56 (2H, d,  $J=7.9\text{ Hz}$ ).

【0724】

参考例 248

1 - (4-フルオロベンジル) - 3 - (2-メチル-2-オキシラニルメチル) イミダゾリジン-2-オン

収率 34%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.35 (3H, s), 2.62 (1H, d,  $J=4.7\text{ Hz}$ ), 2.68 (1H, d,  $J=4.7\text{ Hz}$ ), 3.12 (1H, d,  $J=14.6\text{ Hz}$ ), 3.16-3.20 (2H, m), 3.27-3.45 (2H, m), 3.61 (1H, d,  $J=14.6\text{ Hz}$ ), 4.35 (2H, s), 6.89-7.07 (2H, m), 7.14-7.27 (2H, m).

【0725】

参考例 249

1 - (4-ブロモベンジル) - 3 - (2-メチル-2-オキシラニルメチル) イミダゾリジン-2-オン

収率 51%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.34 (3H, s), 2.62 (1H, d,  $J=4.7\text{ Hz}$ ), 2.67 (1H, d,  $J=4.7\text{ Hz}$ ), 3.12 (1H, d,  $J=14.7\text{ Hz}$ ), 3.16-3.25 (2H, m), 3.27-3.50 (2H, m), 3.61 (1H



, d,  $J=14.7\text{ Hz}$ ), 4.33 (2H, s), 7.15 (2H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 7.45 (2H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ )。

## 【0726】

## 参考例 250

1-(4-メトキシベンジル)-3-(2-メチル-2-オキシラニルメチル)  
イミダゾリジン-2-オン

収率 43%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.34 (3H, s), 2.61 (1H, d,  $J=4.7\text{ Hz}$ ), 2.67 (1H, d,  $J=4.7\text{ Hz}$ ), 3.07-3.23 (3H, m), 3.27-3.50 (2H, m), 3.58 (1H, d,  $J=14.6\text{ Hz}$ ), 3.80 (3H, s), 4.32 (2H, s), 6.86 (2H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 7.19 (2H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ )。

## 【0727】

## 参考例 251

1-(4-クロロベンジル)-3-(2-メチル-2-オキシラニルメチル) イミダゾリジン-2-オン

トルエン-4-スルホン酸 2-メチル-2-オキシラニルメチルエステル 500 mg (2.37 mmol) を DMF 5 ml に溶解し、氷冷下にて水素化ナトリウム 99 mg (2.49 mmol) を加え、室温下にて 1 時間攪拌した。1-(4-クロロベンジル) イミダゾリジン-2-オン 633 mg (2.61 mmol) を DMF 5 ml に溶解した溶液を氷冷下にて加え、室温下にて終夜攪拌した。反応液に水を加え、ジエチルエーテルにより 2 回抽出した。有機相を合わせ、2 回水洗後、飽和食塩水により洗浄し、硫酸ナトリウムにより乾燥した。減圧濾過後、濾液を減圧下にて濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( $n$ -ヘキサン/アセトン=3/1) により精製し、微黄色オイルの 1-(4-クロロベンジル)-3-(2-メチル-2-オキシラニルメチル) イミダゾリジン-2-オン (399 mg, 60%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1. 35 (3H, s), 2. 62 (1H, d,  $J=4.7$  Hz), 2. 68 (1H, d,  $J=4.7$  Hz), 3. 05-3. 25 (3H, m), 3. 27-3. 49 (2H, m), 3. 61 (1H, d,  $J=14.7$  Hz), 4. 35 (2H, s), 7. 21 (2H, dd,  $J=2.0$  Hz, 6. 7 Hz), 7. 30 (2H, dd,  $J=2.0$  Hz, 6. 7 Hz)。

【0728】

対応する出発原料を用い、参考例 251 と同様にして、参考例 252 及び参考例 253 の化合物を製造した。

【0729】

参考例 252

1- (1-ベンジルピペリジン-4-イル) -3- (2-メチル-2-オキシラニルメチル) イミダゾリジン-2-オン

収率 54%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1. 35 (3H, s), 1. 59-1. 80 (4H, m), 2. 00-2. 16 (2H, m), 2. 60 (1H, d,  $J=4.7$  Hz), 2. 66 (1H, d,  $J=4.7$  Hz), 2. 84-3. 00 (2H, m), 3. 07 (1H, d,  $J=14.6$  Hz), 3. 22-3. 43 (4H, m), 3. 50 (2H, s), 3. 54 (1H, d,  $J=14.7$  Hz), 3. 68-3. 86 (1H, m), 7. 16-7. 34 (5H, m)。

【0730】

参考例 253

1- (2, 4-ジメトキシベンジル) -3- (2-メチル-2-オキシラニルメチル) イミダゾリジン-2-オン

収率 40%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1. 34 (3H, s), 2. 60 (1H, d,  $J=4.7$  Hz), 2. 67 (1H, d,  $J=4.7$  Hz), 3. 10 (1H, d,  $J=14.6$  Hz), 3. 14-3. 34 (4H, m), 3. 56 (1H, d,  $J=14.6$  Hz), 3. 8

0 (6H, s), 4.35 (2H, s), 6.32 - 6.43 (2H, m),  
7.18 (1H, d,  $J=8.9$  Hz)。

【0731】

参考例 254

1 - (2-メチル-2-オキシラニルメチル) ピロリジン-2, 5-ジオンの製造

1 - (2-メチル-2-プロペニル) ピロリジン-2, 5-ジオンを用い、参考例 228 と同様にして、1 - (2-メチル-2-オキシラニルメチル) ピロリジン-2, 5-ジオンを製造した。

収率 86%

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm:

1.34 (3H, s), 2.58 (1H, d,  $J=4.6$  Hz), 2.67 - 2.79 (5H, m), 3.56 (1H, d,  $J=13.9$  Hz), 3.84 (1H, d,  $J=13.9$  Hz)。

【0732】

参考例 255

2 - (2-メチル-2-オキシラニルメチル) フタルイミドの製造

2 - (2-メチル-2-プロペニル) フタルイミドを用い、参考例 228 と同様にして、2 - (2-メチル-2-オキシラニルメチル) フタルイミドを製造した。

収率 98%

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm:

1.38 (3H, s), 2.62 (1H, d,  $J=4.6$  Hz), 2.82 (1H, d,  $J=4.6$  Hz), 3.71 (1H, d,  $J=14.3$  Hz), 4.01 (1H, d,  $J=14.3$  Hz), 7.73 (2H, dd,  $J=2.9$  Hz, 8.6 Hz), 7.87 (2H, dd,  $J=2.9$  Hz, 8.6 Hz)。

【0733】

参考例 256

1 - (2-メチル-2-オキシラニルメチル) - 1H-ベンゾイミダゾールの製

造

1-(2-メチル-2-プロペニル)-1H-ベンゾイミダゾールを用い、参考例 228 と同様にして、1-(2-メチル-2-オキシラニルメチル)-1H-ベンゾイミダゾールを製造した。

収率 11%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.32 (3H, s), 2.60 (1H, d,  $J=4.4\text{ Hz}$ ), 2.71 (1H, d,  $J=4.4\text{ Hz}$ ), 4.17 (1H, d,  $J=15.1\text{ Hz}$ ), 4.44 (1H, d,  $J=15.1\text{ Hz}$ ), 7.23-7.41 (2H, m), 7.48 (1H, dd,  $J=2.2\text{ Hz}$ ,  $7.8\text{ Hz}$ ), 7.80 (1H, dd,  $J=2.2\text{ Hz}$ ,  $7.8\text{ Hz}$ ), 7.93 (1H, s)。

【0734】

参考例 257

1-(2-メチル-2-オキシラニルメチル)-1H-イミダゾールの製造

1-(2-メチル-2-プロペニル)-1H-イミダゾールを用い、参考例 228 と同様にして、1-(2-メチル-2-オキシラニルメチル)-1H-イミダゾールを製造した。

収率 53%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.26 (3H, s), 2.57 (1H, d,  $J=4.4\text{ Hz}$ ), 2.69 (1H, d,  $J=4.4\text{ Hz}$ ), 3.94 (1H, d,  $J=14.7\text{ Hz}$ ), 4.16 (1H, d,  $J=14.7\text{ Hz}$ ), 6.97 (1H, s), 7.08 (1H, s), 7.49 (1H, s)。

【0735】

参考例 258

3-[3-(2-メチル-2-オキシラニル)プロピル]-3H-ベンゾオキサゾール-2-オンの製造

3-(4-メチル-4-ペンテニル)-3H-ベンゾオキサゾール-2-オン (3.4 g、15.65 ミリモル) を用い、参考例 228 と同様にして、白色粉

末結晶の 3-[3-(2-メチル-2-オキシラニル)プロピル]-3H-ベンゾオキサゾール-2-オン (3.8 g、定量的) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.33 (3H, s), 1.56-1.77 (2H, m), 1.80-1.95 (2H, m), 2.59 (1H, d,  $J=4.8\text{ Hz}$ ), 2.63 (1H, d,  $J=4.8\text{ Hz}$ ), 3.85 (2H, t,  $J=7.4\text{ Hz}$ ), 6.99 (1H, d,  $J=7.9\text{ Hz}$ ), 7.05-7.23 (3H, m)。

【0736】

参考例 259

3-[4-(2-メチル-2-オキシラニル)ブチル]-3H-ベンゾオキサゾール-2-オンの製造

3-(5-メチル-5-ヘキセニル)-3H-ベンゾオキサゾール-2-オン (1.1 g、4.8 ミリモル) を用い、参考例 228 と同様にして、無色オイルの 3-[4-(2-メチル-2-オキシラニル)ブチル]-3H-ベンゾオキサゾール-2-オン (1.2 g、定量的) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.30 (3H, s), 1.42-1.67 (4H, m), 1.74-1.88 (2H, m), 2.57 (1H, d,  $J=4.9\text{ Hz}$ ), 2.60 (1H, d,  $J=4.9\text{ Hz}$ ), 3.84 (2H, t,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 6.98 (1H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 7.02-7.30 (3H, m)。

【0737】

参考例 260

3-(2-メチル-2-オキシラニルメチル)オキサゾリジン-2-オンの製造

3-(2-メチル-2-プロペニル)オキサゾリジン-2-オン (4.28 g、30.35 ミリモル) を用い、参考例 228 の方法により、無色オイルの 3-(2-メチル-2-オキシラニルメチル)オキサゾリジン-2-オン (2.87 g、収率 62%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.36 (3H, s), 2.66 (1H, d,  $J=4.5\text{ Hz}$ ), 2.70 (1

H, d,  $J=4.5$  Hz), 3.15 (1H, d,  $J=14.7$  Hz), 3.57-3.75 (3H, m), 4.25-4.39 (2H, m)。

【0738】

参考例 261

3, 3-ジフルオロ-1-(2-メチル-2-オキシラニルメチル)-1, 3-ジヒドロインドール-2-オンの製造

3, 3-ジフルオロ-1-(2-メチル-2-プロベニル)-1, 3-ジヒドロインドール-2-オン (1.08 g、4.83 ミリモル) を用い、参考例 228 と同様にして、微黄色粉末の 3, 3-ジフルオロ-1-(2-メチル-2-オキシラニルメチル)-1, 3-ジヒドロインドール-2-オン (1.14 g、収率 99%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.35 (3H, s), 2.71 (1H, d,  $J=4.3$  Hz), 2.77 (1H, d,  $J=4.3$  Hz), 3.46 (1H, d,  $J=15.0$  Hz), 4.26 (1H, d,  $J=15.0$  Hz), 7.12-7.24 (2H, m), 7.45-7.61 (2H, m)。

【0739】

対応する出発原料を用い、参考例 261 と同様にして、参考例 262 及び参考例 263 の化合物を製造した。

【0740】

参考例 262

3, 3-ジメチル-1-(2-メチル-2-オキシラニルメチル)-1, 3-ジヒドロインドール-2-オン

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.31 (3H, s), 1.39 (6H, s), 2.67 (1H, d,  $J=4.5$  Hz), 2.74 (1H, d,  $J=4.5$  Hz), 3.53 (1H, d,  $J=14.0$  Hz), 4.22 (1H, d,  $J=14.0$  Hz), 7.00-7.10 (2H, m), 7.16-7.31 (2H, m)。

【0741】

## 参考例 263

1-(2-メチル-2-オキシラニルメチル)-1,3-ジヒドロインドール-2-オン

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.34 (3H, s), 2.67 (1H, d,  $J=4.5\text{ Hz}$ ), 2.76 (1H, d,  $J=4.5\text{ Hz}$ ), 3.49-3.61 (3H, m), 4.22 (1H, d,  $J=14.9\text{ Hz}$ ), 7.00-7.10 (2H, m), 7.18-7.35 (2H, m)。

【0742】

## 参考例 264

(2-メチル-2-オキシラニルメチル)カルバミン酸ベンジルエステルの製造  
参考例 173 で製造した N-(2-メチル-2-プロペニル)カルバミン酸ベンジルエステル (3.90 g、19.0 ミリモル) を塩化メチレン (80 ml) に溶解し、m-クロロ過安息香酸 (5.15 g、20.9 ミリモル) を加え、室温終夜で攪拌した。チオ硫酸ナトリウム水溶液及び飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、しばらく攪拌後、分液した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した後、濾過した。濾液を減圧濃縮することにより、無色液体の (2-メチル-2-オキシラニルメチル)カルバミン酸ベンジルエステル (4.31 g、定量的) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.35 (3H, s), 2.61 (1H, d,  $J=4.5\text{ Hz}$ ), 2.72 (1H, d,  $J=4.5\text{ Hz}$ ), 3.28-3.53 (2H, m), 4.90 (1H, br), 5.11 (2H, s), 7.26-7.44 (5H, m)。

【0743】

対応する出発原料を用い、参考例 264 と同様にして、参考例 265～参考例 276 の化合物を製造した。

【0744】

## 参考例 265

N-メチル-N-(2-メチル-2-オキシラニルメチル)カルバミン酸ベンジ

ルエステル

収率 42%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.26 (1.5H, s), 1.31 (1.5H, s), 2.57 (1.5H, s), 2.61 (1.5H, s), 2.99 (3H, s), 3.24 (1H, d,  $J=15.1\text{Hz}$ ), 3.62 (0.5H, d,  $J=15.1\text{Hz}$ ), 3.72 (0.5H, d,  $J=15.1\text{Hz}$ ), 5.14 (2H, s), 7.27-7.41 (5H, m)。

【0745】

参考例 266

(2-メチル-2-オキシラニルメチル) カルバミン酸 4-クロロベンジルエステル

収率 98%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.35 (3H, s), 2.62 (1H, d,  $J=4.4\text{Hz}$ ), 2.71 (1H, d,  $J=4.4\text{Hz}$ ), 3.27-3.50 (2H, m), 4.88 (1H, br), 5.06 (2H, s), 7.23-7.41 (4H, m)。

【0746】

参考例 267

(2-メチル-2-オキシラニルメチル) カルバミン酸 4-フルオロベンジルエステル

収率 100%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.34 (3H, s), 2.61 (1H, d,  $J=4.5\text{Hz}$ ), 2.71 (1H, d,  $J=4.5\text{Hz}$ ), 3.32-3.50 (2H, m), 4.86 (1H, br), 5.06 (2H, s), 6.95-7.09 (2H, m), 7.27-7.41 (2H, m)。

【0747】

参考例 268



(2-メチル-2-オキシラニルメチル) カルバミン酸エチルエステル

収率 82%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.24 (3H, t,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 1.35 (3H, s), 2.62 (1H, d,  $J=4.5\text{ Hz}$ ), 2.74 (1H, d,  $J=4.5\text{ Hz}$ ), 3.27-3.50 (2H, m), 4.12 (2H, q,  $J=7.11\text{ Hz}$ ), 4.78 (1H, br)。

【0748】

参考例 269

(2-メチル-2-オキシラニルメチル) カルバミン酸4-トリフルオロメトキシベンジルエステル

収率 99%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.35 (3H, s), 2.62 (1H, d,  $J=4.4\text{ Hz}$ ), 2.71 (1H, d,  $J=4.4\text{ Hz}$ ), 3.42 (2H, d,  $J=5.6\text{ Hz}$ ), 4.90 (1H, br), 5.10 (2H, s), 7.20 (2H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 7.38 (2H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ )。

【0749】

参考例 270

N-メチル-N-(2-メチル-2-オキシラニルメチル) カルバミン酸4-フルオロベンジルエステル

収率 73%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.25 (1.5H, s), 1.30 (1.5H, s), 2.56 (1H, s), 2.61 (1H, s), 2.97 (3H, s), 3.22 (1H, d,  $J=14.8\text{ Hz}$ ), 3.61 (0.5H, d,  $J=14.8\text{ Hz}$ ), 3.72 (0.5H, d,  $J=14.8\text{ Hz}$ ), 5.10 (2H, s), 6.95-7.09 (2H, m), 7.27-7.41 (2H, m)。

【0750】

## 参考例 271

オキシラニルメチルカルバミン酸 4-クロルベンジルエステル

収率 97%

 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

2.59 (1H, dd,  $J=2.6\text{ Hz}$ ,  $4.6\text{ Hz}$ ), 2.79 (1H, t,  $J=4.3\text{ Hz}$ ), 3.11 (1H, br), 3.20-3.32 (1H, m), 3.50-3.73 (1H, m), 4.93 (1H, br), 5.07 (2H, s), 7.23-7.41 (4H, m)。

【0751】

## 参考例 272

オキシラニルメチルカルバミン酸 4-フルオロルベンジルエステル

収率 89%

 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

2.59 (1H, dd,  $J=2.6\text{ Hz}$ ,  $4.6\text{ Hz}$ ), 2.79 (1H, t,  $J=4.3\text{ Hz}$ ), 3.11 (1H, br), 3.21-3.32 (1H, m), 3.45-3.73 (1H, m), 4.92 (1H, br), 5.07 (2H, s), 6.95-7.09 (2H, m), 7.27-7.41 (2H, m)。

【0752】

## 参考例 273

N-メチル-N-オキシラニルメチルカルバミン酸 4-フルオロルベンジルエステル

収率 34%、

 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

2.51 (1H, br), 2.76 (1H, br), 3.01 (3H, s), 3.02-3.27 (2H, m), 3.55-3.91 (1H, m), 5.10 (2H, s), 6.95-7.09 (2H, m), 7.27-7.41 (2H, m)。

【0753】

## 参考例 274

オキシラニルメチルカルバミン酸 *tert*-ブチルエステル

収率 83%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.45 (9H, s), 2.59 (1H, dd,  $J=2.6\text{ Hz}$ ,  $4.6\text{ Hz}$ ),  
2.78 (1H, t,  $J=4.4\text{ Hz}$ ), 3.09 (1H, br), 3.16  
-3.28 (1H, m), 3.38-3.66 (1H, br), 4.53-4.  
91 (1H, br)。

【0754】

参考例 275

オキシラニルメチルカルバミン酸ベンジルエステル

収率 72%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm:

2.67 (1H, t,  $J=4.5\text{ Hz}$ ), 2.91-3.32 (4H, m), 4.  
.91-5.09 (3H, m), 7.23-7.55 (5H, m)。

【0755】

参考例 276

オキシラニルメチルカルバミン酸フェニルエステル

収率 90%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm:

2.57 (1H, dd,  $J=2.5\text{ Hz}$ ,  $5.0\text{ Hz}$ ), 2.73 (1H, t,  
 $J=4.5\text{ Hz}$ ), 3.00-3.45 (3H, m), 7.10 (2H, d,  $J$   
 $=7.6\text{ Hz}$ ), 7.20 (1H, t,  $J=7.6\text{ Hz}$ ), 7.38 (2H, t,  
 $J=7.6\text{ Hz}$ ), 7.94 (1H, br)。

【0756】

参考例 277

(4-クロロフェニル)カルバミン酸(2-メチル-2-オキシラニルメチル)  
エステルの製造

(4-クロロフェニル)カルバミン酸2-メチル-2-プロペニルエステル (  
1.0g、4.4ミリモル)の塩化メチレン(20ml)溶液にm-クロロ過安

息香酸 (1.6 g、6.6 ミリモル) を氷冷攪拌下に加え、室温で 4 時間攪拌した。チオ硫酸ナトリウムを加えて反応混合液を濾過し、炭酸水素ナトリウムと水を加え分液し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮して、微黄色固体の (4-クロロフェニル) カルバミン酸 (2-メチル-2-オキシラニルメチル) エステル (1.1 g、定量的) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.42 (3H, s), 2.71 (1H, d,  $J=4.6\text{ Hz}$ ), 2.82 (1H, d,  $J=4.6\text{ Hz}$ ), 4.01 (1H, d,  $J=11.9\text{ Hz}$ ), 4.37 (1H, d,  $J=11.9\text{ Hz}$ ), 6.79 (1H, br), 7.23–7.37 (4H, m)。

【0757】

#### 参考例 278

N-(4-クロロフェニル)-N-メチルカルバミン酸 (2-メチル-2-オキシラニルメチル) エステルの製造

N-(4-クロロフェニル)-N-メチルカルバミン酸 2-メチル-2-プロペニルエステル (1.78 g、6.7 ミリモル) の塩化メチレン (20 ml) 溶液に m-クロロ過安息香酸 (2.5 g、10.1 ミリモル) を氷冷攪拌下に加え、室温で 6.5 時間攪拌した。チオ硫酸ナトリウムを加え、反応混合液を濾過し、炭酸水素ナトリウム及び水を加え分液し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/メタノール = 20/1) により精製し、微黄色液体の N-(4-クロロフェニル)-N-メチルカルバミン酸 (2-メチル-2-オキシラニルメチル) エステル (1.7 g、定量的) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.32 (3H, s), 2.62 (1H, d,  $J=4.6\text{ Hz}$ ), 2.69 (1H, d,  $J=4.6\text{ Hz}$ ), 3.30 (3H, s), 3.99 (1H, d,  $J=11.8\text{ Hz}$ ), 4.30 (1H, d,  $J=11.8\text{ Hz}$ ), 7.15–7.25 (2H, m), 7.31–7.38 (2H, m)。

【0758】

## 参考例 279

4-オキシラニルメチルピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルの製造

ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (6.2 g、33.29 ミリモル)、エピプロモヒドリン (5.4 g、39.42 ミリモル) 及び炭酸カリウム (5.5 g、39.79 ミリモル) のアセトニトリル (70 ml) 中の混合物を 3 時間加熱還流した。反応液を減圧下にて濃縮し、水を加え、塩化メチレンにより抽出した。飽和食塩水により洗浄し、硫酸ナトリウムにより乾燥した後、減圧濾過し、濾液を減圧下にて濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) により精製し、無色オイルの 4-オキシラニルメチルピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (6.2 g、収率 77%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.46 (9H, s), 2.21-2.60 (6H, m), 2.70-2.81 (2H, m), 3.05-3.12 (1H, m), 3.35-3.56 (4H, m)。

【0759】

## 参考例 280

[4-(2-メチル-2-オキシラニルメチル)ピペラジン-1-イル]カルバミン酸 tert-ブチルエステルの製造

トルエン-4-スルホン酸 (2-メチル-2-オキシラニルメチル) エステル (9.75 g、40.3 ミリモル) 及び参考例 36 で製造したピペラジン-1-イルカルバミン酸 tert-ブチルエステル (6.75 g、33.5 ミリモル) を DMF (70 ml) に溶解した。この溶液に、トリエチルアミン (7 ml、50.3 ミリモル) 及びヨウ化カリウム (6.68 g、33.5 ミリモル) を加え、室温で終夜攪拌した。酢酸エチルで抽出後、有機相を合わせ、水及び飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濾過した。得られた濾液を減圧下にて濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/アセトン = 4/1) により精製し、白色粉末結晶の [4-(2-メチル-2-オキシラ

ニルメチル) ピペラジン-1-イル] カルバミン酸 *tert*-ブチルエステル (4.66 g、収率 51%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.35 (3H, s), 1.46 (9H, s), 2.31 (1H, d,  $J=12.9$  Hz), 2.49–2.84 (11H, m), 5.37 (1H, br)。

【0760】

#### 参考例 281

3-(2-メチル-2-オキシラニルメチル)-5-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-3H-[1, 3, 4] オキサジアゾール-2-オンの製造

参考例 49 で製造した 5-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-3H-[1, 3, 4] オキサジアゾール-2-オン (3.18 g、12.92 ミリモル) 及びトルエン-4-スルホン酸 (2-メチル-2-オキシラニルメチル) エステル (4.80 g、19.38 ミリモル) の DMF (30 ml) 溶液に、炭酸カリウム (2.14 g、15.50 ミリモル) 及びヨウ化ナトリウム (2.90 g、19.38 ミリモル) を加え、室温で 24 時間、更に 60℃ で 4 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=9/1) により精製し、白色固体の 3-(2-メチル-2-オキシラニルメチル)-5-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-3H-[1, 3, 4] オキサジアゾール-2-オン (2.37 g、収率 58%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm:

1.43 (3H, s), 2.72 (1H, d,  $J=4.4$  Hz), 2.86 (1H, d,  $J=4.4$  Hz), 3.93 (2H, dd,  $J=14.8$  Hz, 22.2 Hz), 7.28–7.41 (2H, m), 7.83–7.98 (2H, m)。

【0761】

5-置換-3H-[1, 3, 4] オキサジアゾール-2-オン及びトルエン-4-スルホン酸 (2-メチル-2-オキシラニルメチル) エステルを用い、参考例 281 と同様にして、参考例 282～参考例 289 の化合物を製造した。

## 【0762】

## 参考例 282

3-(2-メチル-2-オキシラニルメチル)-5-フェニル-3H-[1, 3, 4]オキサジアゾール-2-オン

収率 41%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.44 (3H, s), 2.72 (1H, d,  $J=4.5\text{ Hz}$ ), 2.88 (1H, d,  $J=4.5\text{ Hz}$ ), 3.87 (1H, d,  $J=14.7\text{ Hz}$ ), 3.99 (1H, d,  $J=14.7\text{ Hz}$ ), 7.40-7.57 (3H, m), 7.79-7.87 (2H, m)。

## 【0763】

## 参考例 283

3-(2-メチル-2-オキシラニルメチル)-5-(4-トリフルオロメチルフェニル)-3H-[1, 3, 4]オキサジアゾール-2-オン

収率 34%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.45 (3H, s), 2.73 (1H, d,  $J=4.5\text{ Hz}$ ), 2.87 (1H, d,  $J=4.5\text{ Hz}$ ), 3.92 (1H, d,  $J=14.8\text{ Hz}$ ), 4.00 (1H, d,  $J=14.8\text{ Hz}$ ), 7.75 (2H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 8.01 (2H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ )。

## 【0764】

## 参考例 284

3-(2-メチル-2-オキシラニルメチル)-5-(4-ビフェニリル)-3H-[1, 3, 4]オキサジアゾール-2-オン

収率 38%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.45 (3H, s), 2.73 (1H, d,  $J=4.5\text{ Hz}$ ), 2.89 (1H, d,  $J=4.5\text{ Hz}$ ), 3.89 (1H, d,  $J=14.8\text{ Hz}$ ), 4.00 (1H, d,  $J=14.8\text{ Hz}$ ), 7.33-7.50 (3H, m), 7.5

7-7. 75 (4H, m), 7. 93 (2H, d,  $J=8.6$  Hz)。

【0765】

参考例 285

3-(2-メチル-2-オキシラニルメチル)-5-(4-クロロフェニル)-  
3H-[1, 3, 4] オキサジアゾール-2-オン

収率 52%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1. 44 (3H, s), 2. 72 (1H, d,  $J=4.4$  Hz), 2. 86 (1H, d,  $J=4.4$  Hz), 3. 89 (1H, d,  $J=14.8$  Hz), 3. 97 (1H, d,  $J=14.8$  Hz), 7. 46 (2H, d,  $J=8.7$  Hz), 7. 80 (2H, d,  $J=8.7$  Hz)。

【0766】

参考例 286

3-(2-メチル-2-オキシラニルメチル)-5-(4-フルオロフェニル)-  
3H-[1, 3, 4] オキサジアゾール-2-オン

収率 72%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1. 43 (3H, s), 2. 72 (1H, d,  $J=4.5$  Hz), 2. 87 (1H, d,  $J=4.5$  Hz), 3. 88 (1H, d,  $J=14.7$  Hz), 3. 96 (1H, d,  $J=14.7$  Hz), 7. 11-7. 21 (2H, m), 7. 74-7. 89 (2H, m)

参考例 287

3-(2-メチル-2-オキシラニルメチル)-5-[2-(4-クロロフェニル)エチル]-  
3H-[1, 3, 4] オキサジアゾール-2-オン

収率 78%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1. 32 (3H, s), 2. 64 (1H, d,  $J=4.5$  Hz), 2. 72 (1H, d,  $J=4.5$  Hz), 2. 79-2. 90 (2H, m), 2. 93-3. 04 (2H, m), 3. 74 (1H, d,  $J=14.8$  Hz), 3. 79 (1



H, d,  $J=14.8\text{ Hz}$ ), 7.12 (2H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 7.27 (2H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ )

参考例 288

3-(2-メチル-2-オキシラニルメチル)-5-[2-(4-クロロフェニル)ビニル]-3H-[1, 3, 4]オキサジアゾール-2-オン

収率 100%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.41 (3H, s), 2.71 (1H, d,  $J=4.4\text{ Hz}$ ), 2.83 (1H, d,  $J=4.4\text{ Hz}$ ), 3.88 (2H, s), 6.60 (1H, d,  $J=16.4\text{ Hz}$ ), 7.28-7.47 (5H, m)。

【0767】

参考例 289

3-(2-メチル-2-オキシラニルメチル)-5-(4-クロロフェノキシメチル)-3H-[1, 3, 4]オキサジアゾール-2-オン

収率 59%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.37 (3H, s), 2.68 (1H, d,  $J=4.4\text{ Hz}$ ), 2.78 (1H, d,  $J=4.4\text{ Hz}$ ), 3.86 (2H, s), 4.90 (2H, s), 6.91 (2H, dd,  $J=2.3\text{ Hz}$ ,  $6.9\text{ Hz}$ ), 7.29 (2H, dd,  $J=2.3\text{ Hz}$ ,  $6.9\text{ Hz}$ )。

【0768】

参考例 290

2-(2-メチル-2-オキシラニルメチル)-1,1-ジオキソ-1,2-ジヒドロベンゾ[d]イソチアゾール-3-オンの製造

サッカリン及びトルエン-4-スルホン酸2-メチル-2-オキシラニルメチルエステルから参考例281と同様にして、2-(2-メチル-2-オキシラニルメチル)-1,1-ジオキソ-1,2-ジヒドロベンゾ[d]イソチアゾール-3-オンを製造した。

白色粉末結晶

43%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.49 (3H, s), 2.74 (1H, d,  $J=4.5\text{ Hz}$ ), 2.96 (1H, d,  $J=4.5\text{ Hz}$ ), 3.73 (1H, d,  $J=15.5\text{ Hz}$ ), 4.04 (1H, d,  $J=15.5\text{ Hz}$ ), 7.81–8.00 (3H, m), 8.09 (1H, dd,  $J=2.4\text{ Hz}$ ,  $6.6\text{ Hz}$ )。

【0769】

参考例291

1-(2-メチル-2-オキシラニルメチル) ピペリジン-4-オンの製造

塩酸4-ピペリドン-水和物を用い、参考例281と同様にして、1-(2-メチル-2-オキシラニルメチル) ピペリジン-4-オンを製造した。

無色オイル、収率50%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.43 (3H, s), 2.35–2.51 (5H, m), 2.58–2.93 (7H, m)。

【0770】

参考例292

4-(2-メチル-2-オキシラニルメチル)-1-(4-トリフルオロメチルベンジル) ピペラジン-2-オンの製造

1-(4-トリフルオロメチルベンジル) ピペラジン-2-オンを用い、参考例281と同様にして、4-(2-メチル-2-オキシラニルメチル)-1-(4-トリフルオロメチルベンジル) ピペラジン-2-オンを製造した。

無色粉末晶、収率63%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.37 (3H, s), 2.34 (1H, d,  $J=12.9\text{ Hz}$ ), 2.53–2.67 (4H, m), 2.77–2.91 (1H, m), 3.14–3.37 (4H, m), 4.62 (1H, d,  $J=15.1\text{ Hz}$ ), 4.69 (1H, d,  $J=15.1\text{ Hz}$ ), 7.38 (2H, d,  $J=8.2\text{ Hz}$ ), 7.60 (2H, d,  $J=8.2\text{ Hz}$ )。

## 【0771】

## 参考例 293

4-(2-メチル-2-オキシラニルメチル)-1-(tert-ブチル)ピペラジン-2-オンの製造

1-(tert-ブチル)ピペラジン-2-オンを用い、参考例 281 と同様に、4-(2-メチル-2-オキシラニルメチル)-1-(tert-ブチル)ピペラジン-2-オンを製造した。

無色粉末晶、収率 39%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.38 (3H, s), 1.45 (9H, s), 2.31 (1H, d,  $J=12.9\text{ Hz}$ ), 2.42-2.55 (4H, m), 2.74-2.88 (1H, m), 3.02 (1H, d,  $J=16.1\text{ Hz}$ ), 3.20 (1H, d,  $J=16.1\text{ Hz}$ ), 3.28-3.37 (2H, m)。

## 【0772】

## 参考例 294

(S)-1-(2-メチル-2-オキシラニルメチル)-4-(4-トリフルオロメトキシフェニル)ピペラジンの製造

(R)-トルエン-4-スルホン酸(2-メチル-2-オキシラニルメチル)エステル(0.80 g、3.30 ミリモル)及び1-(4-トリフルオロメトキシフェニル)ピペラジン(0.91 g、3.36 ミリモル)のDMF(8 ml)溶液に、トリエチルアミン(0.55 ml、3.96 ミリモル)を加え、更に22時間室温で攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン/メタノール=100/1)により精製し、微黄色液体の(S)-1-(2-メチル-2-オキシラニルメチル)-4-(4-トリフルオロメトキシフェニル)ピペラジン(0.46 g、収率 44%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.40 (3H, s), 2.34 (1H, d,  $J=12.9\text{ Hz}$ ), 2.52-2.77 (m, 7H), 3.10-3.27 (4H, m), 6.81-6.94

(2 H, m), 7.06-7.17 (2 H, m)。

【0773】

参考例 295

(S)-1-(2-メチル-2-オキシラニルメチル) ピペリジン-4-カルボン酸エチルエステルの製造

(R)-トルエン-4-スルホン酸 (2-メチル-2-オキシラニルメチル) エステル (13.5 g、55.8 ミリモル)、ピペリジン-4-カルボン酸エチルエステル (8.9 g、50.9 ミリモル) 及びトリエチルアミン (6.5 g、64.4 ミリモル) の混合物を DMF (70 ml) 中にて室温で 2 日間撹拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機相を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濾過した。得られた濾液を減圧下にて濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル=3/1) により精製し、無色油状物質の (S)-1-(2-メチル-2-オキシラニルメチル) ピペリジン-4-カルボン酸エチルエステル (5.4 g、収率 47%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm:

1.25 (3 H, t,  $J=7.1$  Hz), 1.36 (3 H, s), 1.67-1.93 (4 H, m), 1.97-2.08 (2 H, m), 2.19-2.37 (2 H, m), 2.48 (1 H, d,  $J=11.5$  Hz), 2.58 (2 H, s), 2.78-2.97 (2 H, m), 4.13 (2 H, q,  $J=7.1$  Hz)。

【0774】

対応する出発原料を用い、参考例 295 と同様にして、参考例 296 ~ 参考例 299 の化合物を製造した。

【0775】

参考例 296

(S)-1-(2-メチル-2-オキシラニルメチル) ピペリジン-4-カルボン酸 4-トリフルオロメチルベンジルエステル

無色油状物、収率 18%

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm:

1. 35 (3H, s), 1. 69-2. 10 (6H, m), 2. 25-2. 37 (1H, m), 2. 28 (1H, d,  $J=12.9$  Hz), 2. 48 (1H, d,  $J=12.9$  Hz), 2. 58 (2H, s), 2. 81-3. 00 (2H, m), 5. 11 (2H, s), 7. 20 (2H, d,  $J=8.0$  Hz), 7. 38 (2H, d,  $J=8.0$  Hz)。

## 【0776】

## 参考例 297

(S)-1-(2-メチル-2-オキシラニルメチル) ピペリジン-4-カルボン酸 4-クロルベンジルエステル

無色油状物、収率 26%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1. 36 (3H, s), 1. 75-2. 16 (7H, m), 2. 27 (1H, d,  $J=12.9$  Hz), 2. 50 (1H, d,  $J=12.9$  Hz), 2. 58 (2H, s), 2. 87-3. 09 (2H, m), 5. 13 (2H, s), 7. 17-7. 21 (2H, m), 7. 27-7. 31 (2H, m)。

## 【0777】

## 参考例 298

(S)-1-(2-メチル-2-オキシラニルメチル) ピペリジン-4-カルボン酸 (4-クロルベンジル) アミド

無色油状物、収率 26%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1. 36 (3H, s), 1. 75-2. 16 (7H, m), 2. 27 (1H, d,  $J=12.9$  Hz), 2. 50 (1H, d,  $J=12.9$  Hz), 2. 58 (2H, s), 2. 87-3. 09 (2H, m), 4. 41 (2H, d,  $J=5.8$  Hz), 5. 78 (1H, br), 7. 17-7. 21 (2H, m), 7. 27-7. 31 (2H, m)。

## 【0778】

## 参考例 299

(S)-1-(2-メチル-2-オキシラニルメチル) ピペリジン-4-カルボ

ン酸 (4-クロロフェニル) アミド

無色油状物、収率 33%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.37 (3H, s), 1.82-2.08 (6H, m), 2.13-2.27 (1H, m), 2.30 (1H, d,  $J=13.0\text{ Hz}$ ), 2.53 (1H, d,  $J=13.0\text{ Hz}$ ), 2.60 (2H, s), 2.93-3.12 (2H, m), 7.16 (1H, bs), 7.26-7.31 (2H, m), 7.45-7.49 (2H, m)。

【0779】

参考例 300

5-(2-メチル-2-オキシラニルメチルスルファニル)-1-フェニル-1H-テトラゾールの製造

1-フェニル-5-メルカプト-1H-テトラゾール (3.5 g、19.64 ミリモル)、トルエン-4-スルホン酸 (2-メチル-2-オキシラニルメチル) エステル (5 g、20.64 ミリモル)、炭酸カリウム (3 g、21.71 ミリモル)、ヨウ化ナトリウム (4.5 g、30.02 ミリモル) 及び DMF (30 ml) の混合物を 60℃ にて 6 時間攪拌した。反応液を室温に戻し、水を加え、酢酸エチルにより 2 回抽出した。有機相を合わせ、5% 苛性ソーダにより洗浄後、3 回水洗し、硫酸ナトリウムにより乾燥した。減圧濾過後、濾液を減圧下にて濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル=2/1) により精製し、無色オイルの 5-(2-メチル-2-オキシラニルメチルスルファニル)-1-フェニル-1H-テトラゾール (1.9 g、収率 39%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.46 (3H, s), 2.73 (1H, d,  $J=4.5\text{ Hz}$ ), 2.91 (1H, d,  $J=4.5\text{ Hz}$ ), 3.61 (1H, d,  $J=13.9\text{ Hz}$ ), 3.77 (1H, d,  $J=13.9\text{ Hz}$ ), 7.50-7.65 (5H, m)。

【0780】

参考例 301

### 3-(2-メチル-2-オキシラニル)プロピオン酸tert-ブチルエステル の製造

水素化ナトリウム (3.71 g、92.82ミリモル) のDMSO (50 ml) 懸濁液に氷冷攪拌下、トリメチルスルホキソニウムヨード (19.54 g、88.78ミリモル) を加え、2.5時間攪拌し、4-オキソペンタン酸tert-ブチルエステル (13.90 g、80.71ミリモル) のDMSO (20 ml) 溶液を加え、室温で15時間攪拌した。氷水に注ぎ、ジエチルエーテルで抽出し、水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。微黄色液体の3-(2-メチル-2-オキシラニル)プロピオン酸tert-ブチルエステル (10.1 g、収率67%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.32 (3H, s), 1.44 (9H, s), 1.85-1.94 (2H, m), 2.27-2.33 (2H, m), 2.58 (1H, d,  $J=4.7\text{ Hz}$ ), 2.63 (1H, d,  $J=4.7\text{ Hz}$ )。

【0781】

#### 参考例302

### 2-イソプロピル-2-メトキシメトキシメチルオキシランの製造

2-メトキシメトキシメチル-3-メチル-1-ブテン (89 g、615ミリモル) の塩化メチレン (800 ml) 溶液にm-クロロ過安息香酸 (213 g、861ミリモル) を氷冷攪拌下少量ずつ加え、室温下18時間攪拌後、10%亜硫酸カリウム水溶液、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮し、無色液体の2-イソプロピル-2-メトキシメトキシメチルオキシラン (98 g、定量的) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

0.95 (3H, d,  $J=7.0\text{ Hz}$ ), 1.02 (3H, d,  $J=7.0\text{ Hz}$ ), 1.84-2.05 (1H, m), 2.66 (1H, d,  $J=4.9\text{ Hz}$ ), 2.75 (1H, d,  $J=4.9\text{ Hz}$ ), 3.37 (3H, s), 3.63 (1H, d,  $J=11.3\text{ Hz}$ ), 3.70 (1H, d,  $J=11.3\text{ Hz}$ ), 4.62 (2H, s)。

## 【0782】

## 参考例 303

2-エチル-2-メトキシメトキシメチルオキシランの製造

参考例 206 で製造した 2-メトキシメトキシメチル-1-ブテン (98 g、757 ミリモル) の塩化メチレン (800 ml) 溶液に m-クロロ過安息香酸 (143.7 g、833 ミリモル) を氷冷攪拌下少量ずつ加え、室温下終夜攪拌後、水、10%亜硫酸ナトリウム水溶液、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮し、無色液体の 2-エチル-2-メトキシメトキシメチルオキシラン (111 g、定量的) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

0.96 (3H, t,  $J=7.5\text{ Hz}$ ), 1.60–1.73 (1H, m), 1.77–1.93 (1H, m), 2.66 (1H, d,  $J=4.8\text{ Hz}$ ), 2.74 (1H, d,  $J=4.8\text{ Hz}$ ), 3.37 (3H, s), 3.56 (1H, d,  $J=11.2\text{ Hz}$ ), 3.65 (1H, d,  $J=11.2\text{ Hz}$ ), 4.64 (2H, s)。

## 【0783】

## 参考例 304

2-(2-メトキシメトキシエチル) オキシランの製造

4-メトキシメトキシ-1-ブテン (10.46 g、90.1 ミリモル) の塩化メチレン (250 ml) 溶液に m-クロロ過安息香酸 (20.6 g、95.6 ミリモル) を氷冷攪拌下少量ずつ加え、室温下 6 時間攪拌後、反応液を濾過して濾液を 10%亜硫酸ナトリウム水溶液、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、無色液体の 2-(2-メトキシメトキシエチル) オキシラン (10.3 g、86%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.69–1.96 (2H, m), 2.53 (1H, dd,  $J=2.7\text{ Hz}$ , 4.9 Hz), 2.79 (1H, t,  $J=4.9\text{ Hz}$ ), 3.02–3.08 (1H, m), 3.38 (3H, s), 3.68 (2H, t,  $J=5.9\text{ Hz}$ ), 4.64 (2H, s)。



## 【0784】

## 参考例 305

4-(4-トリフルオロメチルフェノキシ)ピペリジン-1-カルボニルクロリドの製造

4-(4-トリフルオロメチルフェノキシ)ピペリジン(0.6g、2.45ミリモル)のトルエン(6ml)懸濁液にトリホスゲン(0.25g、0.86ミリモル)及びピリジン(0.4ml、4.90ミリモル)を加え、2.5時間加熱還流した。酢酸エチルを加え、10%塩酸で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、微黄色液体の4-(4-トリフルオロメチルフェノキシ)ピペリジン-1-カルボニルクロリド(0.72g、収率96%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.79-2.10 (4H, m), 3.50-3.96 (4H, m), 4.58-4.75 (1H, m), 6.97 (2H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.56 (2H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ )。

## 【0785】

## 参考例 306

4-(4-トリフルオロメチルフェニルアミノ)ピペリジン-1-カルボニルクロリドの製造

(4-トリフルオロメチルフェニルアミノ)ピペリジン(1.14g、4.67ミリモル)の塩化メチレン(10ml)溶液にトリホスゲン(0.55g、1.87ミリモル)及びトリエチルアミン(0.98ml、7.01ミリモル)を加え、室温で1.5時間攪拌した。反応液を水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、微黄色液体の4-(4-トリフルオロメチルフェニルアミノ)ピペリジン-1-カルボニルクロリド(1.43g、定量的)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.33-1.65 (2H, m), 2.09-2.24 (2H, m), 3.02-3.22 (1H, m), 3.22-3.41 (1H, m), 3.48-3.70 (1H, m), 4.20-4.35 (2H, m), 6.66 (2H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 7.43 (2H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ )。

## 【0786】

参考例305又は参考例306に示すように、トリホスゲン及びトリエチルアミン又はピリジン存在下、アミン類、環状アミン類、ベンゼン縮合ヘテロ環化合物を反応させることにより、参考例307～参考例324の化合物を製造した。

## 【0787】

## 参考例307

5-クロロ-2, 3-ジヒドロインドール-1-カルボニルクロリド

微黄色固体、収率100%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

3.19 (2H, t,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 4.28 (2H, t,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 7.18-7.22 (2H, m), 7.80 (2H, d,  $J=9.5\text{ Hz}$ )。

## 【0788】

## 参考例308

6-クロロ-3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボニルクロリド

微黄色液体、収率100%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

2.83-3.00 (2H, m), 3.83 (1H, t,  $J=6.0\text{ Hz}$ ), 3.90 (1H, t,  $J=6.0\text{ Hz}$ ), 4.71 (1H, s), 4.80 (1H, s), 7.06 (1H, d,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 7.13-7.28 (2H, m)。

## 【0789】

## 参考例309

6-クロロ-3, 4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-カルボニルクロリド

黄色液体、収率100%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.99-2.09 (2H, m), 2.79 (2H, t,  $J=6.5\text{ Hz}$ ), 3.94 (2H, t,  $J=6.3\text{ Hz}$ ), 7.14-7.20 (2H, m), 7.62 (1H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ )。

## 【0790】

## 参考例 310

5-クロロ-1, 3-ジヒドロイソインドール-2-カルボニルクロリド

黄色液体、収率100%、

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

3.19 (2H, t,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 4.28 (2H, t,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 7.18-7.22 (2H, m), 7.80 (2H, d,  $J=9.5\text{ Hz}$ )

。

## 【0791】

## 参考例 311

4-クロロカルボニルピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

微黄色固体、収率100%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.47 (9H, s), 3.16-3.29 (2H, m), 3.37-3.55 (4H, m), 3.55-3.78 (2H, m)。

## 【0792】

## 参考例 312

4-(4-トリフルオロメトキシベンジルオキシカルボニル)ピペラジン-1-カルボニルクロリド

収率100%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

3.43-3.80 (8H, m), 5.15 (2H, s), 7.15-7.25 (2H, m), 7.33-7.45 (2H, m)。

## 【0793】

## 参考例 313

4-[3-(4-トリフルオロメチルフェニル)-2-プロペニルオキシカルボニル]ピペラジン-1-カルボニルクロリド

収率100%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

3.54-3.65 (4H, m), 3.65-3.72 (2H, m), 3.72-3.83 (2H, m), 4.80 (2H, dd,  $J=1.1\text{ Hz}$ ,  $6.1\text{ Hz}$ ), 6.39 (1H, dt,  $J=6.1\text{ Hz}$ ,  $15.9\text{ Hz}$ ), 6.68 (1H, d,  $J=15.9\text{ Hz}$ ), 7.49 (2H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 7.59 (2H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ )。

## 【0794】

## 参考例 314

4-(4-クロロベンジル) ピペラジン-1-カルボニルクロリド

茶色液体、収率100%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

2.65-2.96 (4H, m), 3.67-4.08 (6H, m), 7.36-7.39 (4H, m)。

## 【0795】

## 参考例 315

4-(4-トリフルオロメチルベンジル) ピペラジン-1-カルボニルクロリド

茶色液体、収率100%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

2.97-3.12 (4H, m), 3.91-4.06 (2H, m), 4.06-4.21 (2H, m), 4.15 (2H, s), 7.58-7.73 (4H, m)。

## 【0796】

## 参考例 316

4-(4-トリフルオロメトキシベンジル) ピペラジン-1-カルボニルクロリド

茶色液体、収率100%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

2.58-2.85 (4H, m), 3.58-3.90 (6H, m), 7.17-7.25 (2H, m), 7.35-7.46 (2H, m)。

## 【0797】

## 参考例 317

4-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピ  
リジン-1-カルボニルクロリド

微茶色液体、収率 57%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

2.54-2.67 (2H, m), 3.85 (1H, t,  $J=5.7\text{ Hz}$ ), 3.94 (1H, t,  $J=5.7\text{ Hz}$ ), 4.28 (1H, d,  $J=2.7\text{ Hz}$ ), 4.36 (1H, d,  $J=2.7\text{ Hz}$ ), 5.94-6.06 (1H, m), 7.16-7.21 (2H, m), 7.36-7.41 (2H, m)。

【0798】

## 参考例 318

4-(4-メトキシフェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-1-  
カルボニルクロリド

微茶色液体、収率 60%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

2.54-2.67 (2H, m), 3.51 (1H, t,  $J=5.6\text{ Hz}$ ), 3.81 (3H, s), 3.92-4.02 (1H, m), 4.23-4.31 (1H, m), 4.31-4.37 (1H, m), 5.87-5.96 (1H, m), 6.85-6.90 (2H, m), 7.29-7.35 (2H, m)。

【0799】

## 参考例 319

4-(3-トリフルオロメチルフェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピ  
リジン-1-カルボニルクロリド

微茶色液体、収率 100%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

2.58-2.71 (2H, m), 3.87 (1H, t,  $J=5.7\text{ Hz}$ ), 3.96 (1H, t,  $J=5.7\text{ Hz}$ ), 4.31 (1H, d,  $J=2.8\text{ Hz}$ ), 4.39 (1H, d,  $J=2.8\text{ Hz}$ ), 6.04-6.15 (1H, m), 7.45-7.63 (4H, m)。

## 【0800】

## 参考例320

4-(4-ブロモフェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-1-カルボニルクロリド

微茶色液体、収率100%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

2.52-2.67 (2H, m), 3.84 (1H, t,  $J=5.7\text{ Hz}$ ), 3.93 (1H, t,  $J=5.7\text{ Hz}$ ), 4.27 (1H, d,  $J=2.6\text{ Hz}$ ), 4.35 (1H, d,  $J=2.6\text{ Hz}$ ), 5.94-6.06 (1H, m), 7.21-7.24 (2H, m), 7.43-7.49 (2H, m)。

## 【0801】

## 参考例321

4-(4-フルオロフェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-1-カルボニルクロリド

微茶色液体、収率100%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

2.54-2.67 (2H, m), 3.84 (1H, t,  $J=5.7\text{ Hz}$ ), 3.93 (1H, t,  $J=5.7\text{ Hz}$ ), 4.27 (1H, d,  $J=2.6\text{ Hz}$ ), 4.35 (1H, d,  $J=2.6\text{ Hz}$ ), 5.90-6.00 (1H, m), 7.00-7.07 (2H, m), 7.24-7.35 (2H, m)。

## 【0802】

## 参考例322

N-(4-クロロフェニル)-N-シクロヘキシルカルバミルクロリド

微黄色固体、収率100%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

0.79-1.06 (1H, m), 1.14 (2H, t,  $J=3, 5\text{ Hz}$ , 12.5 Hz), 1.23-1.44 (2H, m), 1.50-1.65 (1H, m), 1.67-1.81 (2H, m), 1.87-2.00 (2H, m), 4.78 (1H, m), 7.06-7.10 (2H, m), 7.36-7.41 (2H,

m)。

【0803】

参考例 323

N-メチル-N-(4-トリフルオロメトキシベンジル)カルバミルクロリド  
黄色液体、収率 100%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

3.09 (3H, s), 4.58 (2H, s), 7.16-7.33 (4H, m)。

【0804】

参考例 324

4-[ (4-トリフルオロメチルベンジリデン) アミノ] ピペラジーン-1-カルボニルクロリド

茶色液体、収率 100%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

3.17-3.39 (4H, m), 3.74-4.02 (4H, m), 7.56 (1H, s), 7.60 (2H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 7.69 (2H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ )。

【0805】

参考例 325

4-(4-トリフルオロメトキシフェニル) ピペラジーン-1-カルボニルクロリドの製造

1-(4-トリフルオロメトキシフェニル) ピペラジン (1.0 g、4.1 ミリモル) のトルエン (20 ml) 懸濁液に氷冷攪拌下、トリホスゲン (0.42 g、1.4 ミリモル) 及びピリジン (0.66 ml、8.2 ミリモル) を加え、100℃で4.5時間攪拌した。酢酸エチルを加え、水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、茶色液体の4-(4-トリフルオロメトキシフェニル) ピペラジン-1-カルボニルクロリド (1.3 g、定量的) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

3.08-3.30 (4H, m), 3.67-4.00 (4H, m), 6.79

— 6.98 (2H, m), 7.08—7.17 (2H, m)。

【0806】

対応する出発原料を用い、参考例325と同様にして、参考例326～参考例332の化合物を定量的に製造した。

【0807】

参考例326

4—(4—トリフルオロメチルフェニル) ピペラジン—1—カルボニルクロリド

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

3.26—3.39 (4H, m), 3.76—3.87 (2H, m), 3.87—3.98 (2H, m), 6.87—6.98 (2H, m), 7.48—7.59 (2H, m)。

【0808】

参考例327

4—(4—メトキシフェニル) ピペラジン—1—カルボニルクロリド

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

3.04—3.15 (4H, m), 3.52—3.75 (2H, m), 3.75—3.92 (2H, m), 3.78 (3H, s), 6.81—6.98 (4H, m)。

【0809】

参考例328

4—(4—クロロフェニル) ピペラジン—1—カルボニルクロリド

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

3.10—3.25 (4H, m), 3.37—3.52 (2H, m), 3.73—3.90 (2H, m), 6.83—6.88 (2H, m), 7.20—7.25 (2H, m)。

【0810】

参考例329

4—(3—クロロフェニル) ピペラジン—1—カルボニルクロリド

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:



3.15-3.29 (4H, m), 3.73-3.94 (4H, m), 6.77-6.81 (1H, m), 6.88-6.91 (2H, m), 7.20 (1H, t,  $J=8.3\text{ Hz}$ )。

【0811】

参考例 330

4-(3,4-ジクロロフェニル)ピペラジン-1-カルボニルクロリド

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

3.08-3.27 (4H, m), 3.37-3.48 (2H, m), 3.60-3.73 (1H, m), 3.73-3.90 (1H, m), 6.75 (1H, dd,  $J=2.9\text{ Hz}$ ,  $9.0\text{ Hz}$ ), 6.96-6.98 (1H, m), 7.30 (1H, dd,  $J=5.1\text{ Hz}$ ,  $9.0\text{ Hz}$ )。

【0812】

参考例 331

4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-カルボニルクロリド

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

3.04-3.19 (4H, m), 3.40-3.50 (2H, m), 3.62-3.75 (1H, m), 3.75-3.92 (1H, m), 6.86-7.03 (4H, m)。

【0813】

参考例 332

4-(3-トリフルオロメチルフェニル)ピペラジン-1-カルボニルクロリド

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

3.21-3.35 (4H, m), 3.42-3.54 (2H, m), 3.77-3.96 (2H, m), 7.02-7.19 (3H, m), 7.31-7.46 (1H, m)。

【0814】

実施例 1

2-クロロ-1-(3-クロロ-2-ヒドロキシプロピル)-4-ニトロイミダゾールの製造

2-クロロ-4-ニトロ-1H-イミダゾール (2 g、13.56ミリモル) 及びエピクロロヒドリン (1.38 g、14.91ミリモル) のアセトニトリル (60 ml) 溶液に、炭酸水素ナトリウム (1.25 g、14.91ミリモル) を加え、4時間加熱還流した。反応液を室温に戻し、減圧下にて濃縮した。残渣に水 (20 ml) を加え、塩化メチレン (15 ml) で2回抽出し、抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥した後、濾過した。濾液を減圧下にて濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/n-ヘキサン=1/1) にて精製して、微黄色油状物の2-クロロ-1-(3-クロロ-2-ヒドロキシプロピル)-4-ニトロイミダゾール (2.04 g、収率63%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

3.51-3.70 (2H, m), 4.02-4.35 (4H, m), 7.92 (1H, s)。

【0815】

#### 実施例2

2-クロロ-4-ニトロ-1-(2-オキシラニルメチル)イミダゾールの製造  
実施例1で製造した2-クロロ-1-(3-クロロ-2-ヒドロキシプロピル)-4-ニトロイミダゾール (2.04 g、8.5ミリモル) を塩化メチレン (20 ml) に溶解し、DBU (2.04 ml、13.67ミリモル) を加え、室温で終夜攪拌した。反応液を3規定塩酸 (20 ml)、飽和食塩水 (20 ml) の順に洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した後、濾過した。濾液を減圧下にて濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/酢酸エチル=20/1) にて精製し、無色油状物の2-クロロ-4-ニトロ-1-(2-オキシラニルメチル)イミダゾール (190 mg、収率11%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

2.55-2.69 (1H, m), 2.97 (1H, t,  $J=4.2\text{ Hz}$ ), 3.26-3.43 (1H, m), 3.94 (1H, dd,  $J=6.4\text{ Hz}$ ,  $15.0\text{ Hz}$ ), 4.52 (1H, dd,  $J=2.6\text{ Hz}$ ,  $15.0\text{ Hz}$ ), 7.88 (1H, s)。

【0816】

## 実施例 3

2-クロロ-1-(2,3-ジヒドロキシー-2-メチルプロピル)-4-ニトロイミダゾールの製造

2-クロロ-4-ニトロ-1H-イミダゾール (6.78 g、46 ミリモル) 及び 4-ニトロ安息香酸 2-メチル-2-オキシラニルメチルエステル (12 g、51 ミリモル) を酢酸エチル (24 ml) に溶解し、この溶液にトリエチルアミン (1.3 ml、9.2 ミリモル) を加えて 14 時間加熱還流した。反応液を減圧下に濃縮し、残渣に塩化メチレン (40 ml) を加えて結晶化した。得られた結晶を濾取し、メタノール (120 ml) に溶解した。炭酸カリウム (318 mg、2.3 ミリモル) を加え、室温で 1 時間攪拌した。氷冷下、6 規定塩酸 (0.8 ml) 及び硫酸マグネシウム (8 g) をこの順に加え、30 分攪拌した。不溶物をセライト濾過して除き、濾液を減圧下にて濃縮した。残渣に酢酸エチル (6 ml) 及びトルエン (60 ml) を加えた。得られた結晶を濾取し、50℃ にて乾燥して、白色粉末晶の 2-クロロ-1-(2,3-ジヒドロキシー-2-メチルプロピル)-4-ニトロイミダゾール (7.88 g、収率 72%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm:

1.02 (3H, s), 3.25 (2H, d,  $J=5.3$  Hz), 4.04 (2H, s), 4.98 (1H, s), 5.10 (1H, t,  $J=5.4$  Hz), 8.29 (1H, s)。

【0817】

## 実施例 4

2-クロロ-1-(2-ヒドロキシー-3-メタンスルホニルオキシ-2-メチルプロピル)-4-ニトロイミダゾールの製造

実施例 3 で製造した 2-クロロ-1-(2,3-ジヒドロキシー-2-メチルプロピル)-4-ニトロイミダゾール (5.05 g、21.43 ミリモル) のピリジン (10 ml) 溶液に、氷冷攪拌下、メタンスルホニルクロリド (2.01 ml、25.72 ミリモル) を加え、室温で 1.5 時間攪拌した。6 N 塩酸を加え酢酸エチルで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮して黄色油状物の 2-クロロ-1-(2-ヒドロキシー-3-メタンスルホニルオキシ-2-メチルプ

ロピル) - 4-ニトロイミダゾール (6.72 g、定量的) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.31 (3H, s), 2.10 (1H, s), 3.11 (3H, s), 4.08-4.23 (4H, m), 8.02 (1H, s)。

【0818】

#### 実施例 5

2-クロロ-1-[2-ヒドロキシ-2-メチル-3-(4-メチルベンゼンスルホニルオキシ) プロピル] - 4-ニトロイミダゾールの製造

2-クロロ-4-ニトロ-1H-イミダゾール (1 g、6.78 ミリモル) 及びパトリエンスルホン酸 2-メチル-2-オキシラニルメチルエステル (2.46 g、10.15 ミリモル)、ベンジルトリエチルアンモニウムクロリド (150 mg、0.66 ミリモル) 及びアセトニトリル (10 ml) の混合物を 8 時間加熱還流した。反応液を室温に戻し、酢酸エチルにより希釈し、飽和重曹水により 2 回洗浄し、硫酸マグネシウムにより乾燥した後、濾過した。濾液を減圧下にて濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/酢酸エチル=6/1) により精製し、微黄色オイルの 2-クロロ-1-[2-ヒドロキシ-2-メチル-3-(4-メチルベンゼンスルホニルオキシ) プロピル] - 4-ニトロイミダゾール (1.86 g、収率 70%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.25 (3H, s), 2.46 (3H, s), 2.80 (1H, s), 3.91 (1H, d,  $J=10.4$  Hz), 3.95 (1H, d,  $J=10.4$  Hz), 4.04-4.16 (2H, m), 7.38 (2H, d,  $J=8.0$  Hz), 7.76 (2H, d,  $J=8.0$  Hz), 7.93 (1H, s)。

【0819】

#### 実施例 6

2-クロロ-1-(2-メチル-2-オキシラニルメチル) - 4-ニトロイミダゾールの製造

実施例 4 で製造した 2-クロロ-1-(2-ヒドロキシ-3-メタンスルホニルオキシ-2-メチルプロピル) - 4-ニトロイミダゾール (6.72 g、21

・ 43ミリモル)を、実施例2と同様に処理して、白色粉末結晶の2-クロロ-1-(2-メチル-2-オキシラニルメチル)-4-ニトロイミダゾール(5.6g, 収率94%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.39 (3H, s), 2.62 (2H, d,  $J=4.0\text{ Hz}$ ), 2.78 (1H, d,  $J=4.0\text{ Hz}$ ), 4.00 (1H, d,  $J=14.9\text{ Hz}$ ), 4.38 (1H, d,  $J=14.9\text{ Hz}$ ), 7.87 (1H, s)。

【0820】

#### 実施例7

2-クロロ-1-(2-メチル-2-オキシラニルメチル)-4-ニトロ-1H-イミダゾールの製造

実施例5で製造した2-クロロ-1-[2-ヒドロキシ-2-メチル-3-(4-メチルベンゼンスルホニルオキシ)プロピル]-4-ニトロイミダゾール(1.11g、2.84ミリモル)を用い、実施例2と同様の方法により、微黄色粉末結晶の2-クロロ-1-(2-メチル-2-オキシラニルメチル)-4-ニトロイミダゾール(523mg、収率85%)を得た。

【0821】

得られた化合物の物性は、実施例1で得られた化合物の物性と同一であった。

【0822】

#### 実施例8

(R)-2-クロロ-1-[2-ヒドロキシ-3-(4-メチルベンゼンスルホニルオキシ)プロピル]-4-ニトロイミダゾールの製造

2-クロロ-4-ニトロ-1H-イミダゾール(10g、67.79ミリモル)及び(R)-(-)-グリシジルトシレート(17.02g、74.58ミリモル)をアセトニトリル(50ml)に溶解し、この溶液に炭酸水素ナトリウム(6.26g、74.15ミリモル)を加えて3.5時間加熱還流した。反応液を室温に戻し、濾過後、濾液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/n-ヘキサン=1/2)にて精製して、微黄色油状物の(R)-2-クロロ-1-[2-ヒドロキシ-3-(4-メチルベンゼンスル

ホニルオキシ) プロピル] -4-ニトロイミダゾール (16.9 g、収率66%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

2.47 (3H, s), 3.65 (1H, d,  $J=5.8\text{ Hz}$ ), 3.93-4.33 (5H, m), 7.38 (2H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 7.70 (2H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 7.86 (1H, s)。

【0823】

#### 実施例 9

(R)-2-クロロ-1-オキシラニルメチル-4-ニトロイミダゾールの製造  
2-クロロ-4-ニトロ-1H-イミダゾール (1 g、6.78ミリモル) 及び (R)-(-)-グリシジルトシレート (1.7 g、7.45ミリモル) をテトラヒドロフラン (THF) (10 ml) に溶解し、この溶液に炭酸水素ナトリウム (600 mg、7.14ミリモル) を加え、11時間加熱還流した。反応液を減圧下にて濃縮後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機相を水、飽和食塩水の順に洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した。濾液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ $n$ -ヘキサン=1/1) にて精製し、微黄色油状物の (R)-2-クロロ-4-ニトロ-1-(2-オキシラニルメチル) イミダゾール (1.45 g、収率57%) を得た。

光学純度 79.2% ee

$[\alpha]_{\text{D}}^{27}=42.55^\circ$  (濃度: 1.262,  $\text{CHCl}_3$ )

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

2.61 (1H, t,  $J=2.5\text{ Hz}$ ,  $4.3\text{ Hz}$ ), 2.97 (1H, t,  $J=4.3\text{ Hz}$ ), 3.25-3.34 (1H, m, ), 3.95 (1H, dd,  $J=6.4\text{ Hz}$ ,  $15.0\text{ Hz}$ ), 4.51 (1H, dd,  $J=2.6\text{ Hz}$ ,  $15.0\text{ Hz}$ ), 7.88 (1H, s)。

【0824】

#### 実施例 10

(R)-2-クロロ-1-(2,3-ジヒドロキシー-2-メチルプロピル)-4-ニトロイミダゾールの製造

2-クロロ-4-ニトロ-1H-イミダゾール (600 g、4.07モル) 及び (R)-4-ニトロ安息香酸 2-メチル-2-オキシラニルメチルエステル (1060 g、4.47モル) を酢酸エチル (2124 ml) に溶解し、この溶液にトリエチルアミン (113.64 ml、0.82モル) を加えて16時間加熱還流した。反応液を減圧下にて濃縮し、残渣に酢酸エチル (530 ml)、トルエン (5300 ml) を加えて結晶化した。得られた結晶を濾取し、メタノール (10.6 l) に溶解した。この溶液に炭酸カリウム (55.4 g、0.4モル) を加え、室温で1時間攪拌した後、氷冷下、濃塩酸 (66 ml) 及び硫酸マグネシウム (671 g) をこの順に加え、30分攪拌した。不溶物をセライト濾過し、濾液を減圧下にて濃縮した。残渣に酢酸エチル (530 ml) 及びトルエン (5300 ml) を加えた。得られた結晶を濾取し、50℃にて乾燥して、淡茶粉末結晶の (R)-2-クロロ-1-(2,3-ジヒドロキシー-2-メチルプロピル)-4-ニトロイミダゾール (879.1 g、収率92%) を得た。

光学純度 99.0% ee

$[\alpha]_D^{27} = 17.38^\circ$  (濃度: 1.03, DMSO)

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm:

1.01 (3H, s), 3.25 (2H, d,  $J = 5.3$  Hz), 4.05 (2H, s), 5.01 (1H, s), 5.11 (1H, t,  $J = 5.4$  Hz), 8.32 (1H, s)。

【0825】

#### 実施例 11

(R)-2-クロロ-1-(2-ヒドロキシー-3-メタンスルホニルオキシ-2-メチル) プロピル-4-ニトロイミダゾールの製造

実施例 10 で製造した (R)-2-クロロ-1-[2,3-ジヒドロキシー-2-メチル] プロピル-4-ニトロイミダゾール (879 g、3.73モル) をピリジン (1778 ml) に溶解し、5℃に冷却した。これに塩化メタンスルホニル (432.7 ml、5.59モル) を15℃以下にて徐々に滴下した後、同温度で1時間攪拌した。これに6規定塩酸 (5500 ml) を30℃以下にて加え、氷冷下にて40分攪拌した。析出晶を濾取し、水、トルエンの順に洗浄し、一

次晶を得た。また濾液より酢酸エチル（５リットル）にて２回抽出し、抽出液を水洗後、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後、濾液を減圧濃縮し、トルエンを加えることにより得られた結晶を濾取し、二次晶を得た。一次晶及び二次晶を合わせ、60℃にて乾燥して、白色粉末結晶の（R）-2-クロロ-1-（2-ヒドロキシ-3-メタンスルホニルオキシ-2-メチルプロピル）-4-ニトロイミダゾール（942.6 g、収率81%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm:

1.12 (3H, s), 3.23 (3H, s), 4.09 (2H, s), 4.13 (2H, s), 5.60 (1H, br), 8.34 (1H, s)。

### 【0826】

#### 実施例 12

（R）-2-クロロ-1-（2-メチル-2-オキシラニルメチル）-4-ニトロイミダゾールの製造

実施例 11 で製造した（R）-2-クロロ-1-（2-ヒドロキシ-3-メタンスルホニルオキシ-2-メチル）プロピル-4-ニトロイミダゾール（942.6 g、3 モル）を酢酸エチル（9426 ml）に懸濁し、これに DBU（494 ml、3.3 モル）を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液を水（5 リットル）にて洗浄した。水層を酢酸エチル（5 リットル）により 2 回抽出した。抽出液と有機相とを合わせ、飽和食塩水（5 リットル）にて洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した後、濾過した。濾液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／*n*-ヘキサン＝1／2）にて精製し、白色粉末結晶の（R）-2-クロロ-1-（2-メチル-2-オキシラニルメチル）-4-ニトロイミダゾール（600.7 g、収率92%）を得た。

光学純度 98.8% ee

$[\alpha]_D^{26} = 31.11^\circ$  (濃度: 2.02, CHCl<sub>3</sub>)

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm:

1.38 (3H, s), 2.62 (1H, d,  $J = 4.0$  Hz), 2.78 (1H, d,  $J = 4.0$  Hz), 4.00 (1H, d,  $J = 14.9$  Hz), 4.38 (1H, d,  $J = 14.9$  Hz), 7.87 (1H, s)。



## 【0827】

## 実施例 13

(R)-2-クロロ-1-[2-ヒドロキシ-2-メチル-3-(4-メチルベンゼンスルホニルオキシ)プロピル]-4-ニトロイミダゾールの製造

2-クロロ-4-ニトロ-1H-イミダゾール (18.4 g、125ミリモル) 及び (R)-トルエン-4-スルホン酸 2-メチル-2-オキシラニルメチルエステル (36.2 g、149ミリモル) をアセトニトリル (150 ml) に懸濁し、これにベンジルトリエチルアンモニウムクロリド (5.7 g、25ミリモル) を加え、8時間加熱還流した。反応液を減圧下にて濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/酢酸エチル=20/1) により精製し、白色アモルファスの (R)-2-クロロ-1-[2-ヒドロキシ-2-メチル-3-(4-メチルベンゼンスルホニルオキシ)プロピル]-4-ニトロイミダゾール (20.1 g、43%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.24 (3H, s), 2.47 (3H, s), 2.81 (1H, s), 3.90 (1H, d,  $J=10.4\text{ Hz}$ ), 3.95 (1H, d,  $J=10.4\text{ Hz}$ ), 4.04-4.14 (2H, m), 7.39 (2H, d,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 7.76 (2H, d,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 7.91 (1H, s)。

## 【0828】

## 実施例 14

(R)-2-クロロ-1-(2-メチル-2-オキシラニルメチル)-4-ニトロイミダゾールの製造 (実施例 12 の化合物の別途合成法)

2-クロロ-4-ニトロ-1H-イミダゾール (1.51 g、10.17ミリモル) 及び (R)-4-メチルベンゼンスルホン酸 2-メチル-2-オキシラニルメチルエステル (3.70 g、15.25ミリモル) をアセトニトリル (15 ml) に懸濁し、これにベンジルトリエチルアンモニウムクロリド (0.23、1.02ミリモル) を加え、10時間加熱還流した。反応液を室温に戻した後、酢酸エチルを加え、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過した。濾液を減圧濃縮し、酢酸エチル (40 ml) に溶解した。氷冷

攪拌下、DBU (1.57 ml、10.17 ミリモル) を加え、更に室温で1.5 時間攪拌した。反応液を水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル=7/3) にて精製し、微黄色液体の (R)-2-クロロ-1-(2-メチル-2-オキシラニルメチル)-4-ニトロイミダゾール (1.50 g、収率68%) を得た。

### 【0829】

#### 実施例 15

(S)-2-クロロ-4-ニトロ-1-[2-ヒドロキシ-3-(4-ニトロベンゾイルオキシ)-2-メチルプロピル] イミダゾールの製造

2-クロロ-4-ニトロ-1H-イミダゾール (3 g、20.34 ミリモル) 及び (S)-4-ニトロ安息香酸 2-メチル-2-オキシラニルメチルエステル (5.31 g、22.37 ミリモル) を酢酸エチル (10 ml) に溶解し、この溶液にトリエチルアミン (0.57 ml、4.07 ミリモル) を加え 60-65 °C にて 10 時間攪拌した。反応液を減圧下にて濃縮した。残渣に酢酸エチル (3 ml) 及びトルエン (30 ml) を加え、得られた結晶を濾取して、黄色粉末結晶の (S)-2-クロロ-4-ニトロ-1-[2-ヒドロキシ-3-(4-ニトロベンゾイルオキシ)-2-メチルプロピル] イミダゾール (6.82 g、収率87%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm:

1.23 (3H, s), 4.11-4.33 (4H, m), 5.61 (1H, s), 8.25 (2H, d,  $J=8.9$  Hz), 8.31-8.45 (3H, m)。

### 【0830】

#### 実施例 16

(S)-2-クロロ-1-(2,3-ジヒドロキシ-2-メチルプロピル)-4-ニトロイミダゾールの製造

実施例 15 で製造した (S)-2-クロロ-4-ニトロ-1-[2-ヒドロキシ-3-(4-ニトロベンゾイルオキシ)-2-メチルプロピル] イミダゾール

(6.8 g、17.67ミリモル)をメタノール(68 ml)に溶解し、炭酸カリウム(122 mg、0.88ミリモル)を加え、室温にて終夜撹拌した。氷冷し6規定塩酸(0.3 ml)及び硫酸マグネシウム(3 g)をこの順に加え30分撹拌した。不溶物をセライト濾過し、濾液を減圧下にて濃縮した。残渣に酢酸エチル(3.4 ml)及びトルエン(34 ml)を加え、得られた結晶を濾取して黄色粉末結晶の(S)-2-クロロ-1-(2,3-ジヒドロキシ-2-メチルプロピル)-4-ニトロイミダゾール(4.09 g、収率97%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm:

1.02 (3H, s), 3.25 (2H, d,  $J=5.3$  Hz), 4.05 (2H, s), 4.98 (1H, s), 5.11 (1H, t,  $J=5.2$  Hz), 8.30 (1H, s)。

【0831】

#### 実施例 17

(S)-2-クロロ-1-(2-ヒドロキシ-2-メチル-3-メタンスルホニルオキシプロピル)-4-ニトロイミダゾールの製造

実施例 16 で製造した(S)-2-クロロ-1-(2,3-ジヒドロキシ-2-メチルプロピル)-4-ニトロイミダゾール(4.05 g、16.9ミリモル)をピリジン(8 ml)に溶解し、4℃まで冷却した。塩化メタンスルホニル(1.6 ml、20.28ミリモル)を15℃以下にて徐々に滴下し、更に同温度下にて1時間撹拌した。6規定塩酸(33 ml)を30℃以下にて滴下した。反応混合物を塩化メチレン(20 ml)で3回抽出し、有機相を合わせ、水(20 ml)及び飽和食塩水(20 ml)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した後、濾過した。濾液を減圧下にて濃縮した。残渣にトルエン(10 ml)を加え、得られた結晶を濾取して、白色粉末結晶の(S)-2-クロロ-1-(2-ヒドロキシ-2-メチル-3-メタンスルホニルオキシプロピル)-4-ニトロイミダゾール(3.04 g、収率57%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm:

1.12 (3H, s), 3.24 (3H, s), 4.09 (2H, s), 4.13 (2H, s), 5.62 (1H, br), 8.34 (1H, s)。

## 【0832】

## 実施例 18

(S)-2-クロロ-1-(2-メチル-2-オキシラニルメチル)-4-ニトロイミダゾールの製造

実施例 17 で製造した (S)-2-クロロ-1-(2-ヒドロキシ-2-メチル-3-メタンスルホニルオキシプロピル)-4-ニトロイミダゾール (3.02 g、9.51 ミリモル) を塩化メチレン (30 ml) に溶解し、DBU (1.7 ml、11.41 ミリモル) を加え、室温下にて 1.5 時間攪拌した。反応液を 3 規定塩酸 30 ml、飽和食塩水 20 ml の順に洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濾過した。濾液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/酢酸エチル=20/1) にて精製し、微黄色油状物の (S)-2-クロロ-1-(2-メチル-2-オキシラニルメチル)-4-ニトロイミダゾール (1.89 g、収率 91%) を得た。

光学純度 93.2% ee

$[\alpha]_D^{27} = -29.15^\circ$  (濃度: 1.18, CHCl<sub>3</sub>)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm:

1.39 (3H, s), 2.63 (1H, d, J=4.0 Hz), 2.79 (1H, d, J=4.0 Hz), 4.00 (1H, d, J=14.9 Hz), 4.38 (1H, d, J=14.9 Hz), 7.88 (1H, s)。

## 【0833】

## 実施例 19

2-tert-ブトキシメチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ [2,1-b] オキサゾールの製造

2,4-ジニトロ-1H-イミダゾール (10 g、63.3 ミリモル)、2-tert-ブトキシメチルオキシラン (27 ml、189 ミリモル) 及び酢酸ナトリウム (5.19 g、189 ミリモル) をエタノール (100 ml) に懸濁し、この懸濁液を 17 時間加熱還流した。反応液を室温に戻し、減圧下にて濃縮した。残渣に水を加え、塩化メチレンで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥した後、濾過した。濾液を減圧下にて濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー

ー (塩化メチレン/メタノール=50/1) にて精製し、白色粉末結晶の 2-tert-ブトキシメチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ [2,1-b] オキサゾール (3.2 g, 収率 21%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.18 (9H, s), 3.63-3.80 (2H, m), 4.22-4.36 (2H, m), 5.27-5.42 (1H, m), 7.53 (1H, s)。

#### 【0834】

2-メチル-2-(2-メトキシメトキシエチル) オキシラン、2-エチル-2-メトキシメトキシメチルオキシラン又は 2-イソプロピル-2-メトキシメトキシメチルオキシランを用い、実施例 19 と同様にして、実施例 20~実施例 22 の化合物を製造した。

#### 【0835】

##### 実施例 20

2-(2-メトキシメトキシエチル)-2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ [2,1-b] オキサゾール

白色粉末結晶、収率 48%、 $\text{MS}^+=257$ 。

#### 【0836】

##### 実施例 21

2-エチル-2-メトキシメトキシメチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ [2,1-b] オキサゾール

微黄色粉末結晶、収率 49%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm:

0.91 (3H, t,  $J=7.5\text{ Hz}$ ), 1.91 (2H, q,  $J=7.5\text{ Hz}$ ), 3.24 (3H, s), 3.72 (1H, d,  $J=11.2\text{ Hz}$ ), 3.78 (1H, d,  $J=11.2\text{ Hz}$ ), 4.15 (1H, d,  $J=11.2\text{ Hz}$ ), 4.23 (1H, d,  $J=11.2\text{ Hz}$ ), 4.59 (2H, s), 8.10 (1H, s)。

#### 【0837】

##### 実施例 22

2-イソプロピル-2-メトキシメトキシメチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール

微黄色粉末結晶、収率90%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm:

0.94 (6H, d,  $J=6.9\text{ Hz}$ ), 2.16-2.32 (1H, m), 3.24 (3H, s), 3.76 (1H, d,  $J=13.0\text{ Hz}$ ), 3.82 (1H, d,  $J=13.0\text{ Hz}$ ), 4.18 (1H, d,  $J=13.0\text{ Hz}$ ), 4.25 (1H, d,  $J=13.0\text{ Hz}$ ), 4.59 (2H, s), 8.09 (1H, s)。

### 【0838】

#### 実施例 23

2-クロロ-1-(2-ヒドロキシ-4-メトキシメトキシブチル)-4-ニトロイミダゾールの製造

2-クロロ-4-ニトロ-1H-イミダゾール (5.74 g、38.93ミリモル) のエタノール (60 ml) 溶液に酢酸ナトリウム (3.51 g、42.82ミリモル) 及び2-(2-メトキシメトキシエチル) オキシラン (10.3 g、77.86ミリモル) を加え、13.5時間加熱還流した。エタノールを減圧留去し、残渣に水を加え、塩化メチレンで抽出した。硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/メタノール=100/1) にて精製した。塩化メチレン及びジイソプロピルエーテルで結晶化させ、微黄色粉末結晶の2-クロロ-1-(2-ヒドロキシ-4-メトキシメトキシブチル)-4-ニトロイミダゾール (8.51 g、収率78%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.67 (2H, m), 3.38 (3H, s), 3.46 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 3.78-3.83 (2H, m), 4.00 (1H, dd,  $J=7.6\text{ Hz}$ ,  $14.3\text{ Hz}$ ), 4.11-4.21 (2H, m), 4.63 (2H, s), 7.96 (1H, s)。

### 【0839】

2-メチル-2-メトキシメトキシメチルオキシランを用い、実施例23と同様にして、実施例24の化合物を製造した。

【0840】

実施例24

2-クロロ-1-(2-ヒドロキシ-3-メトキシメトキシプロピル)-4-ニトロイミダゾール

無色液体、収率63%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1. 20 (3H, s), 3.08 (1H, s), 3.42 (3H, s), 3.53 (2H, q,  $J=10.4\text{ Hz}$ ,  $13.8\text{ Hz}$ ), 4.67 (2H, s), 8.01 (1H, s)。

【0841】

実施例25

2-(2-メトキシメトキシエチル)-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾールの製造

実施例23で製造した2-クロロ-1-(2-ヒドロキシ-4-メトキシメトキシ)ブチル-4-ニトロイミダゾール (8.45 g、30.21ミリモル) の1,4-ジオキサン (100 ml) 溶液に氷冷攪拌下、水素化ナトリウム (1.33 g、33.23ミリモル) を加え、40時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮し、氷冷して残渣に水を加えて、塩化メチレンで抽出した。硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/メタノール=100/1) にて精製し、塩化メチレン及びジイソプロピルエーテルで結晶化させ、微黄色粉末結晶の2-(2-メトキシメトキシエチル)-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール (3.41 g、収率47%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

2.11-2.35 (2H, m), 3.36 (3H, s), 3.75 (2H, d,  $J=4.8\text{ Hz}$ ,  $6.8\text{ Hz}$ ), 4.08 (1H, dd,  $J=7.6\text{ Hz}$ ,  $10.3\text{ Hz}$ ), 4.40 (1H, dd,  $J=7.6\text{ Hz}$ ,  $10.3\text{ Hz}$ ), 4

. 61 (2H, s), 5.43-5.54 (1H, m), 7.53 (1H, s)  
。

#### 【0842】

実施例24で製造した2-クロロ-1-(2-ヒドロキシ-3-メトキシメトキシプロピル)-4-ニトロイミダゾールを用い、実施例25と同様にして、実施例26の化合物を製造した。

#### 【0843】

##### 実施例26

2-メトキシメトキシメチル-2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール

微黄色粉末結晶、収率38%

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm:

1.66 (3H, s), 3.34 (3H, s), 3.63 (1H, d,  $J=11.0$  Hz), 3.84 (1H, d,  $J=11.0$  Hz), 3.93 (1H, d,  $J=9.9$  Hz), 4.37 (1H, d,  $J=9.9$  Hz), 4.62 (2H, s), 7.52 (1H, s)。

#### 【0844】

##### 実施例27

(R)-2-クロロ-1-(2-ヒドロキシ-3-メトキシメトキシ-2-メチルプロピル)-4-ニトロイミダゾールの製造

実施例10で製造した(R)-2-クロロ-1-(2,3-ジヒドロキシ-2-メチルプロピル)-4-ニトロイミダゾール(7.4g、31ミリモル)を塩化メチレン(120ml)に懸濁し、これにN-エチルジイソプロピルアミン(13.1ml、74ミリモル)及びクロロメチルメチルエーテル(7.1ml、74ミリモル)を加え、室温で46時間攪拌した。反応液を水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン/酢酸エチル=9/1)にて精製し、微黄色液体の(R)-2-クロロ-1-(2-ヒドロキシ-3-メトキシメトキシ-2-メチルプロピル)-4-ニトロイミダゾール(6.0g、収率69%)を得た。



$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1. 20 (3H, s), 3. 08 (1H, s), 3. 42 (3H, s), 3. 53 (2H, q,  $J=10.4\text{ Hz}$ ,  $13.8\text{ Hz}$ ), 4. 67 (2H, s), 8. 01 (1H, s)。

【0845】

#### 実施例 28

(R) - 2 - メトキシメトキシメチル - 2 - メチル - 6 - ニトロ - 2, 3 - ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾールの製造

実施例 27 で製造した (R) - 2 - クロロ - 1 - (2 - ヒドロキシ - 3 - メトキシメトキシ - 2 - メチルプロピル) - 4 - ニトロイミダゾール (6. 0 g、21 ミリモル) の DMF (30 ml) 溶液に氷冷攪拌下、水素化ナトリウム (1. 0 g、25 ミリモル) を加え、室温で 1, 5 時間攪拌した。反応液に氷水を加え、析出物を濾取し、水で洗浄して、黄色固体の (R) - 2 - メトキシメトキシメチル - 2 - メチル - 6 - ニトロ - 2, 3 - ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール (3. 1 g、収率 59%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1. 66 (3H, s), 3. 34 (3H, s), 3. 63 (1H, d,  $J=11.0\text{ Hz}$ ), 3. 84 (1H, d,  $J=11.0\text{ Hz}$ ), 3. 93 (1H, d,  $J=10.0\text{ Hz}$ ), 4. 42 (1H, d,  $J=10.0\text{ Hz}$ ), 4. 63 (2H, dd,  $J=7.8\text{ Hz}$ ,  $6.6\text{ Hz}$ ), 7. 52 (1H, s)。

【0846】

#### 実施例 29

2 - クロロ - 1 - (5 - アセトキシ - 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルペンチル) - 4 - ニトロイミダゾールの製造

2 - クロロ - 4 - ニトロ - 1 H - イミダゾール (6. 8 g、43 ミリモル)、2 - (3 - アセトキシプロピル) - 2 - メチルオキシラン (5. 8 g、39. 3 ミリモル) 及び酢酸ナトリウム (3. 9 g、47. 6 ミリモル) をエタノール (60 ml) に懸濁し、この懸濁液を終夜加熱還流した。反応液を室温に戻し、減圧下にて濃縮した。残渣に水を加え、塩化メチレンで 2 回抽出した。有機相を合

わせ、飽和重曹水、飽和食塩水の順に洗浄し、硫酸ナトリウムにより乾燥した後、減圧濾過した。濾液を減圧下にて濃縮し、淡茶油状物の 2-クロロ-1-(5-アセトキシ-2-ヒドロキシ-2-メチルペンチル)-4-ニトロイミダゾール (9.5 g、収率 79%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.21 (3H, s), 1.50-1.81 (4H, m), 2.05 (3H, s), 3.91-4.12 (4H, m), 8.02 (1H, s)。

【0847】

#### 実施例 30

2-(3-アセトキシプロピル)-2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ [2,1-b] オキサゾールの製造

実施例 29 で製造した 2-クロロ-1-(5-アセトキシ-2-ヒドロキシ-2-メチルペンチル)-4-ニトロイミダゾール (9.5 g、31.1 ミリモル) を用い、実施例 25 と同様の方法により、微橙色粉末の 2-(3-アセトキシ)プロピル-2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ [2,1-b] オキサゾール (5.2 g、収率 62%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.67 (3H, s), 1.67-2.00 (4H, m), 2.05 (3H, s), 3.91-4.14 (4H, m), 7.52 (1H, s)。

【0848】

#### 実施例 31

2-(2-ヒドロキシエチル)-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ [2,1-b] オキサゾールの製造

実施例 25 で製造した 2-(2-メトキシメトキシエチル)-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ [2,1-b] オキサゾール (0.2 g、0.822 ミリモル) の塩化メチレン (10 ml) 溶液にトリフルオロ酢酸 (2 ml) を加え、更に室温で終夜攪拌した。減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/メタノール=100/1) により精製し、メタノール及びジイソプロピルエーテルで結晶化させ、微黄色粉末結晶の 2-(2-ヒドロキ

シエチル) - 6 - ニトロ - 2, 3 - ジヒドロイミダゾ [2, 1 - b] オキサゾール (0. 11 g、収率 65%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm:

1. 92 - 2. 14 (2H, m), 3. 52 - 3. 63 (2H, m), 4. 05 (1H, dd,  $J = 7. 6 \text{ Hz}$ ,  $10. 6 \text{ Hz}$ ), 4. 43 (1H, dd,  $J = 7. 6 \text{ Hz}$ ,  $10. 6 \text{ Hz}$ ), 4. 72 (1H, t,  $J = 2. 7 \text{ Hz}$ ), 5. 38 - 5. 53 (1H, m), 8. 12 (1H, s)。

#### 【0849】

##### 実施例 32

2 - ヒドロキシメチル - 6 - ニトロ - 2, 3 - ジヒドロイミダゾ [2, 1 - b] オキサゾールの製造

実施例 19 で製造した 2 - tert - ブトキシメチル - 6 - ニトロ - 2, 3 - ジヒドロイミダゾ [2, 1 - b] オキサゾール (5. 82 g、24. 1 ミリモル) を用い、実施例 31 と同様に反応を行い、白色粉末結晶の 2 - ヒドロキシメチル - 6 - ニトロ - 2, 3 - ジヒドロイミダゾ [2, 1 - b] オキサゾール (4. 25 g、収率 95%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm:

3. 55 - 3. 67 (1H, m), 3. 72 - 3. 88 (1H, m), 4. 12 (1H, dd,  $J = 6. 5 \text{ Hz}$ ,  $10. 5 \text{ Hz}$ ), 4. 36 (1H, t,  $J = 10. 4 \text{ Hz}$ ), 5. 25 - 5. 50 (2H, m), 8. 11 (1H, s)。

#### 【0850】

##### 実施例 33

2 - ヒドロキシメチル - 2 - メチル - 6 - ニトロ - 2, 3 - ジヒドロイミダゾ [2, 1 - b] オキサゾールの製造

実施例 26 で製造した 2 - メトキシメトキシメチル - 2 - メチル - 6 - ニトロ - 2, 3 - ジヒドロイミダゾ [2, 1 - b] オキサゾール (4. 14 g、38 ミリモル) を用い、実施例 31 と同様に反応を行い、微黄色粉末結晶の 2 - ヒドロキシメチル - 2 - メチル - 6 - ニトロ - 2, 3 - ジヒドロイミダゾ [2, 1 - b] オキサゾール (2. 17 g、収率 64%) を得た。

融点 166-168℃

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm:

1.51 (3H, s), 3.53 (1H, d,  $J=12.1\text{ Hz}$ ), 3.64 (1H, d,  $J=12.1\text{ Hz}$ ), 4.03 (1H, d,  $J=10.6\text{ Hz}$ ), 4.24 (1H, d,  $J=10.6\text{ Hz}$ ), 5.40 (1H, br), 8.10 (1H, s)。

【0851】

実施例 34

2-(2-ヒドロキシエチル)-2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾールの製造

実施例 20 で製造した 2-(2-メトキシメトキシエチル)-2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール (13.4 g、52.1 ミリモル) を用い、実施例 31 と同様に反応を行い、微黄色粉末結晶の 2-(2-ヒドロキシエチル)-2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール (2.32 g、収率 21%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm:

1.58 (3H, s), 1.93-2.17 (2H, m), 3.59 (2H, t,  $J=6.4\text{ Hz}$ ), 4.04 (1H, d,  $J=10.9\text{ Hz}$ ), 4.33 (d, 1H,  $J=10.9\text{ Hz}$ ), 8.11 (1H, s)。

【0852】

実施例 35

2-エチル-2-ヒドロキシメチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾールの製造

実施例 21 で製造した 2-エチル-2-メトキシメトキシメチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール (21.5 g、83.7 ミリモル) をメタノール (430 ml) に懸濁し、これに濃塩酸 (2.15 ml) を加え、5 時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮し、析出物を濾取して、微黄色粉末結晶の 2-エチル-2-ヒドロキシメチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール (7.14 g、収率 40%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm:

0.89 (3H, t,  $J=7.4\text{ Hz}$ ), 1.95 (2H, q,  $J=7.4\text{ Hz}$ ), 3.53-3.69 (2H, m), 4.08 (1H, d,  $J=10.8\text{ Hz}$ ), 4.21 (1H, d,  $J=10.8\text{ Hz}$ ), 5.39 (t, 1H,  $J=5.6\text{ Hz}$ ), 8.09 (1H, s)。

【0853】

対応する出発原料を用い、実施例35と同様にして、実施例36の化合物を製造した。

【0854】

実施例36

2-ヒドロキシメチル-2-イソプロピル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール

微黄色粉末結晶、収率50%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm:

0.91 (6H, d,  $J=6.9\text{ Hz}$ ), 2.12-2.23 (1H, m), 3.60-3.77 (2H, m), 4.16 (2H, s), 5.35 (1H, t,  $J=5.6\text{ Hz}$ ), 8.08 (1H, s)。

【0855】

実施例37

(R)-2-ヒドロキシメチル-2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾールの製造

実施例28で製造した(R)-2-メトキシメトキシメチル-2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール(3.1g、13ミリモル)の塩化メチレン(30ml)溶液にトリフルオロ酢酸(15ml)を加え、更に室温で25時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、メタノールを加え、減圧濃縮した。残渣に2-プロパノールを加え、析出晶を濾取し、2-プロパノールで洗浄し、微黄色粉末結晶の(R)-2-ヒドロキシメチル-2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール(1.2g、収率46%)を得た。

融点 162-163℃

光学純度 97% ee

$[\alpha]_D^{26} = -19.01^\circ$  (濃度: 0.526, DMSO)。

【0856】

#### 実施例 38

2-メチル-2-(3-ヒドロキシプロピル)-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾールの製造

実施例 30 で製造した 2-(3-アセトキシプロピル)-2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール (3.2 g、11.88 ミリモル)、炭酸カリウム (320 mg、2.32 ミリモル) 及びメタノール (35 ml) の混合物を室温で 2 時間攪拌した。反応液を減圧下にて濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/メタノール=25/1) にて精製し、微黄色粉末の 2-メチル-2-(3-ヒドロキシプロピル)-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール (2.1 g、78%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.67-1.72 (5H, m), 1.91-2.07 (2H, m), 3.51-3.65 (2H, m), 4.01 (1H, d,  $J=10.5\text{ Hz}$ ), 4.15 (1H, d,  $J=10.5\text{ Hz}$ ), 7.66 (1H, s)。

【0857】

#### 実施例 39

メタンスルホン酸 3-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イル)プロピルエステルの製造

実施例 38 で製造した 2-メチル-2-(3-ヒドロキシプロピル)-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール (2.1 g、9.24 ミリモル)、トリエチルアミン (2.8 g、20.09 ミリモル)、4-ジメチルアミノピリジン (50 mg、0.41 ミリモル) 及び塩化メチレン (80 ml) の混合物に氷冷下にて、メタンスルホンクロリド (1.4 ml、18.09 ミリモル) を塩化メチレン 10 ml に溶解した溶液を徐々に滴下し、室温で

終夜撹拌した。反応液を濃縮し、残渣に10%塩酸を加え、氷冷下にて30分撹拌した。析出晶を濾取し、水洗することにより、白色粉末のメタンスルホン酸3-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イル)プロピルエステル(2.6g、収率92%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm:

1.58 (3H, s), 1.65-2.02 (4H, m), 3.17 (3H, s), 4.05-4.26 (4H, m), 8.12 (1H, s)。

#### 【0858】

対応する出発原料を用い、実施例39と同様にして、実施例40～実施例42の化合物を製造した。

#### 【0859】

##### 実施例40

メタンスルホン酸6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチルエステル

微黄色粉末、収率82%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm:

3.25 (3H, s), 4.11 (1H, dd,  $J=6.6\text{ Hz}$ ,  $11.0\text{ Hz}$ ), 4.47 (1H, t,  $J=9.1\text{ Hz}$ ), 4.55-4.70 (2H, m), 5.60-5.75 (1H, m), 8.14 (1H, s)。

#### 【0860】

##### 実施例41

メタンスルホン酸2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチルエステル

微黄色粉末、収率87%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm:

1.64 (3H, s), 3.24 (3H, s), 4.17 (1H, d,  $J=11.2\text{ Hz}$ ), 4.27 (1H, d,  $J=11.2\text{ Hz}$ ), 4.52 (2H, br), 8.14 (1H, s)。

#### 【0861】

## 実施例 4 2

メタンスルホン酸 2- (2-メチル-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2-イル) エチルエステル

微黄色粉末、収率 87%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm:

1. 61 (3H, s), 2. 38 (2H, t,  $J=6.5\text{ Hz}$ ), 3. 19 (3H, s), 4. 11 (1H, d,  $J=11.0\text{ Hz}$ ), 4. 25 (1H, d,  $J=11.0\text{ Hz}$ ), 4. 36 (2H, t,  $J=6.5\text{ Hz}$ ), 8. 14 (1H, s)。

## 【0862】

## 実施例 4 3

5- (2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル) -4-ヒドロキシ-4-メチルペンタン酸 tert-ブチルエステルの製造

3- (2-メチル-2-オキシラニル) プロピオン酸 tert-ブチルエステル (1. 00 g、5. 39 ミリモル) 及び 2-クロロ-4-ニトロ-1H-イミダゾール (0. 53 g、3. 59 ミリモル) のエタノール (5 ml) 懸濁液に酢酸ナトリウム (0. 59 g、7. 18 ミリモル) を加え、6 時間加熱還流した。不溶物を濾過して除き、濾液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/メタノール=100/1) により精製し、微黄色油状物の 5- (2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル) -4-ヒドロキシ-4-メチルペンタン酸 tert-ブチルエステル (0. 94 g、収率 78%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1. 17 (3H, s), 1. 45 (9H, s), 1. 78-1. 87 (2H, m), 2. 43-2. 54 (2H, m), 3. 59 (1H, br), 3. 99 (2H, s), 8. 06 (1H, s)。

## 【0863】

## 実施例 4 4

3- (2-メチル-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキ



サゾール-2-イル) プロピオン酸 *tert*-ブチルエステルの製造

実施例43で製造した5-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル)-4-ヒドロキシ-4-メチルペンタン酸 *tert*-ブチルエステル (0.93 g、2.79ミリモル) の1,4-ジオキサン (10 ml) 溶液に氷冷攪拌下、水素化ナトリウム (0.12 g、3.07ミリモル) を加え、7.5時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮し、水を加え、塩化メチレンで抽出して硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。ジエチルエーテルで洗浄し、白色固体の3-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ [2,1-b] オキサゾール-2-イル) プロピオン酸 *tert*-ブチルエステル (0.35 g、42%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.45 (9H, s), 1.65 (3H, s), 2.12-2.25 (2H, m), 2.37-2.46 (2H, m), 3.98 (1H, d,  $J=10.3\text{ Hz}$ ), 4.10 (1H, d,  $J=10.3\text{ Hz}$ ), 7.52 (1H, s)。

【0864】

実施例45

3-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ [2,1-b] オキサゾール-2-イル) プロピオン酸の製造

実施例44で製造した3-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ [2,1-b] オキサゾール-2-イル) プロピオン酸 *tert*-ブチルエステル (0.72 g、2.42ミリモル) の塩化メチレン (14 ml) 溶液にトリフルオロ酢酸 (2 ml) を加え、更に30分間室温で攪拌した。反応液を減圧濃縮し、エタノールと塩化メチレンで結晶化し、微黄色固体の3-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ [2,1-b] オキサゾール-2-イル) プロピオン酸 (0.30 g、51%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm:

1.32 (3H, s), 1.91-2.09 (1H, m), 2.12-2.26 (1H, m), 2.41-2.74 (2H, m), 3.89 (2H, s), 7.96 (1H, s), 12.19 (1H, br)。

## 【0865】

## 実施例 46

2-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメトキシ)ベンゾオキサゾールの製造

実施例 33 で製造した 2-ヒドロキシメチル-2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール (0.32 g、1.6 ミリモル) の DMF (3 ml) 溶液に氷冷攪拌下、水素化ナトリウム (77 mg、1.9 ミリモル) を加え、更に 0℃ で 30 分間攪拌した。反応液に氷冷攪拌下、2-クロロベンゾオキサゾール (0.30 g、1.9 ミリモル) の DMF (3 ml) 溶液を加え、更に室温で 44 時間攪拌した。反応液に氷水を加え、酢酸エチルで抽出し、水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/メタノール=100/1) により精製し、アセトニトリル及びイソプロパノールで再結晶し、微黄色固体の 2-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメトキシ)ベンゾオキサゾール (0.20 g、39%) を得た。  
融点 200-203℃。

## 【0866】

## 実施例 47

(R)-2-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメトキシ)ベンゾオキサゾールの製造

実施例 37 で製造した (R)-2-ヒドロキシメチル-2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール (0.40 g、2.0 ミリモル) の DMF (4 ml) 溶液に氷冷攪拌下、水素化ナトリウム (0.1 g、2.4 ミリモル) を加え、0℃ で 30 分間攪拌した。反応液に氷冷攪拌下、2-クロロベンゾオキサゾール (0.38 g、2.4 ミリモル) の DMF (4 ml) 溶液を加え、更に室温で 48 時間攪拌した。反応液に氷水を加え、析出物を濾取し、水で洗浄した。アセトニトリル及びイソプロパノールで再結晶し、微黄色固体の (R)-2-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメトキシ)ベンゾオキサゾール (0.15

g、収率 24%) を得た。

融点 232-233℃

光学純度 >99.5% ee

$[\alpha]_D^{26} = +11.20^\circ$  (濃度: 0.518, DMSO)。

【0867】

#### 実施例 48

2-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチルチオ)ベンゾオキサゾールの製造

2-メルカプトベンゾオキサゾール (200mg、1.3ミリモル) 及び DMF (3ml) の混合物に水素化ナトリウム (50mg、1.25ミリモル) を加え、室温下にて1時間攪拌した。次に、この反応液に、実施例 41 で製造したメタンスルホン酸 2-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチルエステル (330mg、1.2ミリモル) を加え、60-70℃にて5時間攪拌した。反応液を室温に戻し、水を加え、酢酸エチルにより2回抽出した。有機相を合わせ、5%苛性ソーダにより洗浄し、3回水洗し、硫酸ナトリウムにより乾燥した後、濾過した。濾液を減圧下にて濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル = 1/1) にて精製し、白色粉末の 2-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチルチオ)ベンゾオキサゾール (37mg、収率9%) を得た。

融点 163-166℃。

【0868】

#### 実施例 49

2-[2-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イル)エチルチオ]ベンゾオキサゾールの製造

実施例 42 で製造したメタンスルホン酸 2-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イル)エチルエステル (300mg、1ミリモル) を用い、実施例 48 と同様の方法により、白色粉末

結晶の 2-[2-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イル)エチルチオ]ベンゾオキサゾール (296 mg、収率 83%) を得た。

融点 174-175℃。

### 【0869】

#### 実施例 50

1-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル)-2-メチル-3-(1-フェニル-1H-テトラゾール-5-イルチオ)プロパン-2-オール の製造

2-クロロ-4-ニトロ-1H-イミダゾール (1.2 g、8.13 ミリモル)、5-(2-メチル-2-オキシラニルメチルチオ)-1-フェニル-1H-テトラゾール (1.9 g、7.65 ミリモル)、酢酸ナトリウム (700 mg、8.53 ミリモル) 及びエタノール (20 ml) の混合物を終夜加熱還流した。反応液を室温に戻し、減圧下にて濃縮した。残渣に水を加え、酢酸エチルにより 2 回抽出した。有機相を合わせ、飽和重曹水により 2 回洗浄後、水、飽和食塩水の順に洗浄し、硫酸ナトリウムにより乾燥した後、濾過した。濾液を減圧下にて濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/メタノール=50/1) により精製し、微黄色粉末の 1-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル)-2-メチル-3-(1-フェニル-1H-テトラゾール-5-イルチオ)プロパン-2-オール (2.1 g、収率 69%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.38 (3H, s), 3.54 (1H, d,  $J=14.8\text{ Hz}$ ), 3.62 (1H, d,  $J=14.8\text{ Hz}$ ), 4.19 (2H, s), 4.58 (1H, s), 7.50-7.67 (5H, m), 8.08 (1H, s)。

### 【0870】

#### 実施例 51

2-メチル-6-ニトロ-2-(1-フェニル-1H-テトラゾール-5-イルチオメチル)-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾールの製造

実施例 50 で製造した 1-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル

) - 2 - メチル - 3 - (1 - フェニル - 1 H - テトラゾール - 5 - イルチオ) プロパン - 2 - オール (2.1 g、5.3 ミリモル) 及び 1, 4 - ジオキサン (40 ml) の混合物に水素化ナトリウム (220 mg、5.5 ミリモル) を加え、24 時間加熱還流した。反応液を室温に戻し、減圧下にて濃縮した。残渣に水を加え、酢酸エチルにより 2 回抽出した。有機相を合わせ、水、飽和食塩水の順に洗浄し、硫酸ナトリウムにより乾燥した後、濾過した。濾液を減圧下にて濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n - ヘキサン / 酢酸エチル = 1 / 1) により精製し、淡茶粉末の 2 - メチル - 6 - ニトロ - 2 - (1 - フェニル - 1 H - テトラゾール - 5 - イルチオメチル) - 2, 3 - ジヒドロイミダゾ [2, 1 - b] オキサゾール (500 mg、26%) を得た。

融点 140 - 147°C。

【0871】

#### 実施例 52

(2 - メチル - 6 - ニトロ - 2, 3 - ジヒドロイミダゾ [2, 1 - b] オキサゾール - 2 - イルメトキシカルボニルアミノ) 酢酸 tert - ブチルエステルの製造

トリホスゲン (0.30 g、0.76 ミリモル) の塩化メチレン (10 ml) 溶液に氷冷攪拌下、グリシン tert - ブチルエステル塩酸塩 (0.52 g、2.27 ミリモル) の塩化メチレン (5 ml) 溶液及び N - エチルジイソプロピルアミン (1.05 ml、4.53 ミリモル) を加え、更に室温で 2 時間攪拌した。不溶物を濾過して除き、濾液を減圧濃縮した。これを実施例 33 で製造した 2 - ヒドロキシメチル - 2 - メチル - 6 - ニトロ - 2, 3 - ジヒドロイミダゾ [2, 1 - b] オキサゾール (0.30 g、1.51 ミリモル) の DMF (3 ml) 溶液に氷冷攪拌下に加え、更に塩化第一銅 (75 mg、0.76 ミリモル) を加え、更に室温で 22 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n - ヘキサン / 酢酸エチル = 3 / 2) により精製し、白色固体の (2 - メチル - 6 - ニトロ - 2, 3 - ジヒドロイミダゾ [2, 1 - b] オキサゾール - 2 - イルメトキシカルボニルアミノ) 酢酸 tert - ブチルエステル

(40 mg、収率 7%) を得た。

融点 104-106℃。

### 【0872】

#### 実施例 53

(4-モルホリノフェニル) カルバミン酸 6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2-イルメチルエステルの製造

4-モルホリノアニリン (0.40 g、2.24 ミリモル) の THF (4 ml) 溶液に氷冷攪拌下, 1, 1'-カルボニルジイミダゾール (0.44 g、2.69 ミリモル) を加え、0℃で2時間攪拌した。反応混合物を濾過し、ジエチルエーテルで洗浄した。濾液を実施例 32 で製造した 2-ヒドロキシメチル-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール (0.30 g、1.62 ミリモル) の DMF (3 ml) 溶液に氷冷攪拌下加え、更に塩化銅 (75 mg、0.76 ミリモル) を加え、更に室温で2時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/アセトン=9/1) により精製し、塩化メチレン及び酢酸エチルで洗浄し、白色固体の (4-モルホリノフェニル) カルバミン酸 6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2-イルメチルエステル (34 mg、収率 5%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm:

2.93-3.09 (4H, m), 3.64-3.80 (4H, m), 4.13 (1H, dd,  $J=6.8\text{ Hz}, 10.9\text{ Hz}$ ), 4.34-4.55 (3H, m), 5.55-5.73 (1H, m), 6.77-6.95 (2H, m), 7.18-7.41 (2H, m), 8.15 (1H, s), 9.52 (1H, br)。

### 【0873】

#### 実施例 54

4-クロロフェニルカルバミン酸 2-(6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2-イル) エチルエステルの製造

実施例 31 で製造した 2-ヒドロキシエチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール (0.2 g、1.0 ミリモル) の DMF (5 ml) 溶液に氷冷攪拌下、4-クロロフェニルイソシアネート (169 ml、1.1 ミリモル) 及び塩化銅 (50 mg、0.5 ミリモル) を加え、室温で 4 時間攪拌した。氷冷し、10%塩酸を加え、酢酸エチルで抽出し、水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/メタノール=100/1) により精製し、塩化メチレン及びジイソプロピルエーテルで結晶化し、白色固体の 4-クロロフェニルカルバミン酸 2-(6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イル)エチルエステル (0.16 g、収率 45%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm:

2.16-2.38 (2H, m), 4.08 (1H, dd,  $J=7.4\text{ Hz}$ , 10.6 Hz), 4.16-4.36 (2H, m), 4.47 (1H, dd,  $J=7.4\text{ Hz}$ , 10.6 Hz), 5.44-5.55 (1H, m), 7.30-7.36 (2H, m), 7.46-7.52 (2H, m), 8.14 (1H, s), 9.83 (1H, br)。

#### 【0874】

フェニルイソシアネートと 2-ヒドロキシエチル-2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール、2-エチル-2-ヒドロキシメチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール又は 2-ヒドロキシメチル-2-イソプロピル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾールを用い、実施例 54 と同様にして、実施例 55～実施例 57 の化合物を製造した。また 2-ヒドロキシメチル-2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾールと 3-フルオロフェニルイソシアネート又は 4-tert-ブトキシカルボニルフェニルイソシアネートを用い、実施例 54 と同様にして、実施例 58 及び実施例 59 の化合物を製造した。

#### 【0875】

##### 実施例 55

フェニルカルバミン酸2-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イル)エチルエステル

黄色固体、収率17%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm:

1.63 (3H, s), 2.30 (2H, t,  $J=6.9\text{ Hz}$ ), 4.13 (1H, d,  $J=10.9\text{ Hz}$ ), 4.21-4.32 (3H, m), 6.96-7.02 (1H, m), 7.24-7.27 (2H, m), 7.43-7.46 (2H, m), 8.12 (1H, s), 9.60 (1H, br)。

【0876】

#### 実施例56

フェニルカルバミン酸2-エチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチルエステル

白色固体、収率60%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm:

0.93 (3H, t,  $J=7.4\text{ Hz}$ ), 1.89-2.11 (2H, m), 4.19-4.29 (2H, m), 4.39-4.50 (2H, m), 6.99 (1H, t,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 7.23-7.29 (2H, m), 7.34-7.55 (2H, m), 8.14 (1H, s), 9.70 (1H, br)。

【0877】

#### 実施例57

フェニルカルバミン酸2-イソプロピル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチルエステル

白色固体、収率73%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm:

0.97 (6H, dd,  $J=2.7\text{ Hz}$ ,  $6.9\text{ Hz}$ ), 2.25-2.39 (1H, m), 4.20 (1H, d,  $J=11.4\text{ Hz}$ ), 4.30 (1H, d,  $J=11.4\text{ Hz}$ ), 4.48 (2H, s), 6.99 (1H, t,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 7.23-7.29 (2H, m), 7.32-7.52 (2H, m), 8.13 (1H, s), 9.67 (1H, br)。



## 【0878】

## 実施例 58

3-フルオロフェニルカルバミン酸 2-メチル-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2-イルメチルエステル

白色固体、収率 71%

融点 168-169℃。

## 【0879】

## 実施例 59

4-(2-メチル-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2-イルメトキシカルボニルアミノ) 安息香酸 tert-ブチルエステル

白色固体、収率 32%

融点 177-178℃。

## 【0880】

## 実施例 60

4-(2-メチル-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2-イルメトキシカルボニルアミノ) 安息香酸の製造

実施例 59 で製造した 4-(2-メチル-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2-イルメトキシカルボニルアミノ) 安息香酸 tert-ブチルエステル (185 mg、0.44 ミリモル) の塩化メチレン (10 ml) 懸濁液に氷冷攪拌下、トリフルオロ酢酸 (1 ml) を加え、更に室温で 2 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、酢酸エチルに溶かし、水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣を酢酸エチルで洗浄し、白色固体の 4-(2-メチル-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2-イルメトキシカルボニルアミノ) 安息香酸を (50 mg、収率 31%) 得た。

融点 248℃ (分解)。

## 【0881】

## 実施例 61

4-クロロフェニルカルバミン酸 2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ [2,1-b] オキサゾール-2-イルメチルエステルの製造

4-クロロフェニルカルバミン酸 2-メチル-2-オキシラニルメチルエステル (1.1 g、4.4 ミリモル) 及び 2,4-ジニトロ-1H-イミダゾール (0.35 g、2.2 ミリモル) をエタノール (1 ml) に懸濁し、室温で 24 時間攪拌し、更に酢酸ナトリウム (0.36 g、4.4 ミリモル) 及びエタノール (2 ml) を加え、6 時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮し、水を加え、酢酸エチルで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。塩化メチレン及びジエチルエーテルで結晶化させ、微灰色固体の 4-クロロフェニルカルバミン酸 2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ [2,1-b] オキサゾール-2-イルメチルエステル (0.17 g、収率 22%) を得た。

融点 179-181℃。

【0882】

#### 実施例 62

N-(4-クロロフェニル)-N-メチルカルバミン酸 3-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピルエステルの製造

N-(4-クロロフェニル)-N-メチルカルバミン酸 2-メチル-2-オキシラニルメチルエステル (1.7 g、6.6 ミリモル) 及び 2-クロロ-4-ニトロ-1H-イミダゾール (0.98 g、6.6 ミリモル) のエタノール (10 ml) に懸濁し、酢酸ナトリウム (0.85 g、10 ミリモル) を加え、4 時間加熱還流した。エタノールを減圧留去し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、塩化メチレンで抽出した。抽出液を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/酢酸エチル=9/1) により精製し、微黄色油状物の N-(4-クロロフェニル)-N-メチルカルバミン酸 3-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピルエステル (2.7 g、定量的) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.15 (3H, br), 3.28 (3H, s), 3.78-4.28 (4H,

m), 7.11-7.24 (2H, m), 7.30-7.41 (2H, m), 7.90 (1H, br)。

### 【0883】

#### 実施例 63

N-(4-クロロフェニル)-N-メチルカルバミン酸 2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチルエステルの製造

実施例 62 で製造した N-(4-クロロフェニル)-N-メチルカルバミン酸 3-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピルエステル (2.7 g、6.6 ミリモル) の 1,4-ジオキサン (30 ml) 溶液に氷冷攪拌下、水素化ナトリウム (0.32 g、7.9 ミリモル) を加え、12 時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮し、氷冷して水を加え、塩化メチレンで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) により精製し、塩化メチレンとエタノールで結晶化し、白色固体の N-(4-クロロフェニル)-N-メチルカルバミン酸 2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチルエステル (0.88 g、収率 36%) を得た。

融点 146-148℃。

### 【0884】

#### 実施例 64

(R)-4-クロロフェニルカルバミン酸 3-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピルエステルの製造

実施例 10 で製造した (R)-2-クロロ-1-(2,3-ジヒドロキシ-2-メチルプロピル)-4-ニトロイミダゾール (1.5 g、6.5 ミリモル) の THF (30 ml) 懸濁液に 4-クロロフェニルイソシアネート (1.3 g、8.5 ミリモル) の THF (15 ml) 溶液及びトリエチルアミン (0.1 ml) を加え、更に室温で 19 時間攪拌した。不溶物を濾去し、濾液を減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/酢酸エチル=9/1) により精製し、白色固体の (R)-4-クロロフェニルカルバミン酸 3-(2-クロ

ロー 4-ニトロイミダゾール-1-イル) - 2-ヒドロキシ-2-メチルプロピルエステル (2.1 g、収率 83%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm:

1.15 (3H, s), 3.99 (2H, s), 4.07 (2H, s), 7.29-7.39 (2H, m), 7.45-7.58 (2H, m), 8.33 (1H, s), 9.86 (1H, br)。

#### 【0885】

種々の対応するフェニルイソシアナート化合物を用い、実施例 64 と同様にして、実施例 65 ~ 実施例 69 の化合物を製造した。またベンジルイソシアナートまたはメチルイソシアナートを用い、実施例 64 と同様にして、実施例 70 及び実施例 71 の化合物を製造した。

#### 【0886】

##### 実施例 65

(R) - 3-クロロフェニルカルバミン酸 3- (2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル) - 2-ヒドロキシ-2-メチルプロピルエステル

収率 41%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm:

1.15 (3H, s), 4.00 (2H, s), 4.13 (2H, s), 5.41 (1H, s), 7.04-7.09 (1H, m), 7.29-7.41 (2H, m), 7.55-7.66 (1H, m), 8.33 (1H, s), 9.93 (1H, br)。

#### 【0887】

##### 実施例 66

(R) - 4-ブロモフェニルカルバミン酸 3- (2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル) - 2-ヒドロキシ-2-メチルプロピルエステル

収率 62%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm:

1.15 (3H, s), 3.99 (2H, s), 4.13 (2H, s), 5.40 (1H, s), 7.34-7.53 (4H, m), 8.33 (1H, s), 9

. 86 (1H, br)。

【0888】

実施例 67

(R)-4-トリフルオロメチルフェニルカルバミン酸3-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピルエステル

収率 83%

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm:

1.16 (3H, s), 4.02 (2H, s), 4.14 (2H, s), 5.42 (1H, s), 7.58-7.74 (4H, m), 8.34 (1H, s), 10.14 (1H, br)。

【0889】

実施例 68

(R)-4-トリフルオロメトキシフェニルカルバミン酸3-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピルエステル

収率 58%

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm:

1.15 (3H, s), 3.99 (2H, s), 4.13 (2H, s), 5.41 (1H, s), 7.31 (2H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 7.58 (2H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 8.33 (1H, s), 9.92 (1H, br)。

【0890】

実施例 69

(R)-4-フルオロフェニルカルバミン酸3-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピルエステル

収率 95%

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm:

1.15 (3H, s), 3.98 (2H, s), 4.12 (2H, s), 5.39 (1H, s), 7.10-7.17 (2H, m), 7.45-7.51 (2H

, m), 8.33 (1H, s), 9.73 (1H, br)。

【0891】

実施例 70

(R) - ベンジルカルバミン酸 3 - (2 - クロロ - 4 - ニトロイミダゾール - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピルエステル

収率 72%

$^1\text{H}$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm:

1.20 (3H, s), 3.61 (1H, br), 3.97-4.04 (3H, m), 4.23 (1H, d,  $J=12.0\text{ Hz}$ ), 4.70-4.89 (1H, m), 7.13-7.39 (5H, m), 8.01 (1H, s)。

【0892】

実施例 71

(R) - メチルカルバミン酸 3 - (2 - クロロ - 4 - ニトロイミダゾール - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピルエステル

収率 73%

$^1\text{H}$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm:

1.21 (3H, s), 2.80 (3H, d,  $J=4.8\text{ Hz}$ ), 3.57 (1H, br), 3.98-4.16 (3H, m), 4.24 (1H, d,  $J=12.3\text{ Hz}$ ), 4.72-4.91 (1H, m), 8.03 (1H, s)。

【0893】

実施例 72

(R) - N - メチル - N - (4 - トリフルオロメトキシベンジル) カルバミン酸 3 - (2 - クロロ - 4 - ニトロイミダゾール - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピルエステルの製造

N - メチル - N - (4 - トリフルオロメトキシベンジル) カルバミルクロリド (2.05 g、7.65ミリモル) のトルエン (40 ml) 懸濁液に実施例 10 で製造した (R) - 2 - クロロ - 1 - (2, 3 - ジヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - 4 - ニトロイミダゾール (2.16 g、9.18ミリモル)、N - エチルジイソプロピルアミン (2.67 ml、15.30ミリモル) 及び 4 - ジメチ

ルアミノピリジン (0.19 g、1.53 ミリモル) を加え、100℃で3.5 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、10%塩酸で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/酢酸エチル=9/1) により精製し、無色油状物の (R)-N-メチル-N-(4-トリフルオロメトキシベンジル) カルバミン酸 3-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピルエステル (2.74 g、収率77%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.25 (3H, s), 2.83 (3H, s), 3.87-4.17 (4H, m), 4.44 (2H, s), 7.18-7.25 (4H, m), 8.05 (1H, s)。

#### 【0894】

##### 実施例 73

(R)-N-メチル-N-(4-トリフルオロメトキシベンジル) カルバミン酸 2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ [2,1-b] オキサゾール-2-イルメチルエステルの製造

実施例 72 で製造した (R)-N-メチル-N-(4-トリフルオロメトキシベンジル) カルバミン酸 3-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピルエステル (2.74 g、5.87 ミリモル) の DMF (20 ml) 溶液に氷冷攪拌下、水素化ナトリウム (0.28 g、7.04 ミリモル) を加え、更に 0℃で1時間攪拌した。反応液に氷水を加え、析出物を濾取し、水で洗浄した。イソプロパノールで再結晶し、白色固体の (R)-N-メチル-N-(4-トリフルオロメトキシベンジル) カルバミン酸 2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ [2,1-b] オキサゾール-2-イルメチルエステル (1.40 g、収率55%) を得た。

融点 123-124℃。

#### 【0895】

##### 実施例 74

(R)-N-(4-クロロフェニル)-N-シクロヘキシルカルバミン酸 3-(

2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピルエステルの製造

N-(4-クロロフェニル)-N-シクロヘキシルカルバモイルクロリド (1.56 g、6.05ミリモル) のトルエン (10 ml) 懸濁液に実施例 10 で製造した (R)-2-クロロ-1-(2,3-ジヒドロキシ-2-メチルプロピル)-4-ニトロイミダゾール (0.95 g、4.03ミリモル)、N-エチルジイソプロピルアミン (1.45 ml、8.06ミリモル) 及び 4-ジメチルアミノピリジン (0.10 g、0.81ミリモル) を加え、100℃で3時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、10%塩酸で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/酢酸エチル=9/1) により精製し、白色アモルファスの (R)-N-(4-クロロフェニル)-N-シクロヘキシルカルバミン酸 3-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピルエステル (0.75 g、収率 40%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

0.78-1.22 (6H, m), 1.24-1.48 (2H, m), 1.54-1.67 (1H, m), 1.70-1.93 (4H, m), 2.87-3.13 (1H, m), 3.72-3.98 (3H, m), 4.00-4.24 (2H, m), 7.00-7.06 (2H, m), 7.35-7.41 (2H, m), 7.80 (1H, br)。

【0896】

#### 実施例 75

(R)-N-(4-クロロフェニル)-N-シクロヘキシルカルバミン酸 2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ [2,1-b] オキサゾール-2-イルメチルエステルの製造

実施例 74 で製造した (R)-N-(4-クロロフェニル)-N-シクロヘキシルカルバミン酸 3-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピルエステル (0.75 g、1.59ミリモル) の DMF (7 ml) 溶液に氷冷攪拌下、水素化ナトリウム (76 mg、1.91



ミリモル)を加え、更に0℃で0.5時間攪拌した。反応液に氷水を加え、酢酸エチルで抽出し、水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をイソプロパノールで再結晶し、白色固体の(R)-N-(4-クロロフェニル)-N-シクロヘキシルカルバミン酸2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチルエステル(0.53g、収率77%)を得た。

融点 175-177℃。

#### 【0897】

##### 実施例76

(R)-N-メチル-N-(4-トリフルオロメトキシフェニル)カルバミン酸3-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピルエステルの製造

実施例10で製造した(R)-2-クロロ-1-(2,3-ジヒドロキシ-2-メチル)プロピル-4-ニトロイミダゾール(0.82g、3.48ミリモル)のトルエン(10ml)懸濁液にN-メチル-N-(4-トリフルオロメトキシフェニル)カルバモイルクロリド(1.33g、5.23ミリモル)、N-エチルジイソプロピルアミン(1.2ml、6.97ミリモル)及び4-ジメチルアミノピリジン(85mg、0.70ミリモル)を加え、100℃で5時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン/酢酸エチル=2/1)により精製し、微黄色アモルファスの(R)-N-メチル-N-(4-トリフルオロメトキシフェニル)カルバミン酸3-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピルエステル(1.04g、収率65%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm:

1.02 (3H, s), 3.26 (3H, s), 3.80-4.00 (4H, m), 5.39 (1H, s), 7.37-7.40 (2H, m), 7.47-7.52 (2H, m), 8.25 (1H, s)。

#### 【0898】

## 実施例 77

(R)-N-メチル-N-(4-トリフルオロメトキシフェニル)カルバミン酸 2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチルエステルの製造

実施例 76 で製造した (R)-N-メチル-N-(4-トリフルオロメトキシフェニル)カルバミン酸 3-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピルエステル (4.50 g、9.94 ミリモル) の DMF (13.5 ml) 溶液に氷冷攪拌下、水素化ナトリウム (0.48 g、11.9 ミリモル) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応混合液に水及び酢酸エチルを加えて析出物を濾取した。粗結晶をイソプロパノールから再結晶し、微黄色固体の (R)-N-メチル-N-(4-トリフルオロメトキシフェニル)カルバミン酸 2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチルエステル (2.95 g、収率 71%) を得た。

融点 144-145℃

光学純度 99.8% ee

$[\alpha]_D^{24} = 7.68^\circ$  (濃度: 0.938, CHCl<sub>3</sub>)。

## 【0899】

対応する出発原料を用い、実施例 77 と同様にして、実施例 78 及び実施例 79 の化合物を製造した。

## 【0900】

## 実施例 78

(R)-メチルカルバミン酸 2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチルエステル

収率 26%、融点 175-178℃。

## 【0901】

## 実施例 79

(R)-ジエチルカルバミン酸 2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチルエステル

収率 27%、融点 196-197℃。

### 【0902】

#### 実施例 80

(R)-N-(4-クロロフェニル)-N-メチルカルバミン酸 2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチルエステルの製造

実施例 64 で製造した (R)-4-クロロフェニルカルバミン酸 3-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピルエステル (1.5 g、3.8 ミリモル) の DMSO (40 ml) 溶液にヨードメタン (0.71 ml、11.4 ミリモル) 及び水酸化カリウム (0.64 g、11.4 ミリモル) を加え、室温で 4 時間攪拌した。氷冷して 10% 塩酸を加え、酢酸エチルで抽出し、水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル = 1/1) により精製し、イソプロパノールで再結晶し、白色固体の (R)-N-(4-クロロフェニル)-N-メチルカルバミン酸 2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチルエステル (0.67 g、収率 60%) を得た。

融点 131-133℃

光学純度 99.8% ee

$[\alpha]_D^{26} = 22.86^\circ$  (濃度: 1.028, CHCl<sub>3</sub>)。

### 【0903】

#### 実施例 81

(R)-ビス(4-クロロフェニル)カルバミン酸 2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチルエステルの製造

実施例 37 で製造した (R)-2-ヒドロキシメチル-2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール (0.30 g、1.5 ミリモル) の塩化メチレン (15 ml) 懸濁液に氷冷攪拌下、ピリジン (0.37 ml、4.5 ミリモル) 及びトリホスゲン (0.16 g、0.5 ミリモル)

を加え、更に室温で2.5時間攪拌した。反応液にビス(4-クロロフェニル)アミン(0.39g、1.6ミリモル)を加え、更に室温で20時間攪拌した。反応液を氷冷し、10%塩酸を加え、塩化メチレンで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン/酢酸エチル=19/1)により精製し、イソプロパノールで再結晶し、白色固体の(R)-ビス(4-クロロフェニル)カルバミン酸2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチルエステル(82mg、収率12%)を得た。

融点 200-201℃。

#### 【0904】

##### 実施例82

ピペリジン-1-カルボン酸2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチルエステルの製造

実施例33で製造した2-ヒドロキシメチル-2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール(0.3g、1.5ミリモル)の塩化メチレン(15ml)懸濁液に氷冷攪拌下、ピリジン(0.37ml、4.5ミリモル)及びトリホスゲン(0.18g、0.6ミリモル)を加え、更に室温で2時間攪拌した。反応液を氷冷し、ピペリジン(0.16ml、1.7ミリモル)を加え、更に室温で3時間攪拌した。反応液を氷冷し、10%塩酸を加え、不溶物を濾過して除き、塩化メチレンで洗浄した。濾液を分液し、有機相を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン/酢酸エチル=3/2)により精製し、塩化メチレン及びジイソプロピルエーテルで再結晶し、白色固体のピペリジン-1-カルボン酸2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチルエステル(65mg、収率14%)を得た。

融点 152-154℃。

#### 【0905】

##### 実施例83

4-(4-トリフルオロメトキシフェニル)ピペラジン-1-カルボン酸3-

2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピルエステルの製造

実施例3で製造した2-クロロ-1-(2,3-ジヒドロキシ-2-メチルプロピル)-4-ニトロイミダゾール(0.30g、1.3ミリモル)のトルエン(5ml)懸濁液に4-(4-トリフルオロメトキシフェニル)ピペラジン-1-カルボニルクロリド(0.26g、0.85ミリモル)、N-エチルジイソプロピルアミン(0.30ml、1.7ミリモル)及び4-ジメチルアミノピリジン(21mg、0.17ミリモル)を加え、100℃で2.5時間攪拌した。酢酸エチルで希釈し、水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン/酢酸エチル=9/1)により精製し、微黄色油状物の4-(4-トリフルオロメトキシフェニル)ピペラジン-1-カルボン酸3-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピルエステル(0.24g、収率55%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.26 (3H, s), 3.02-3.17 (4H, m), 3.39-3.72 (4H, m), 3.91 (1H, s), 3.99-4.18 (3H, m), 4.34 (1H, d,  $J=12.3\text{ Hz}$ ), 6.85-6.98 (2H, m), 7.09-7.22 (2H, m), 8.05 (1H, s)。

【0906】

#### 実施例84

4-(4-トリフルオロメトキシフェニル)ピペラジン-1-カルボン酸2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチルエステルの製造

実施例83で製造した4-(4-トリフルオロメチトキシフェニル)ピペラジン-1-カルボン酸3-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピルエステル(0.24g、0.47ミリモル)のDMF(2ml)溶液に氷冷攪拌下、水素化ナトリウム(23mg、0.56ミリモル)を加え、更に0℃で1時間攪拌した。反応液に氷水を加え、酢酸エ

チルで抽出し、水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル）により精製し、ジイソプロピルエーテルで洗浄し、白色固体の4-（4-トリフルオロメトキシフェニル）ピペラジーン-1-カルボン酸2-メチル6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチルエステル（0.13 g、収率58%）を得た。

融点 138-140℃。

#### 【0907】

##### 実施例 85

4-（4-トリフルオロメチルフェニル）-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-1-カルボン酸3-（2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル）-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピルエステルの製造

4-（4-トリフルオロメチルフェニル）-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-1-カルボニルクロリド（0.10 g、0.38ミリモル）のトルエン（3ml）懸濁液に、実施例3で製造した2-クロロ-1-（2,3-ジヒドロキシ-2-メチルプロピル）-4-ニトロイミダゾール（0.13 g、0.57ミリモル）、N-エチルジイソプロピルアミン（0.13 ml、0.76ミリモル）、4-ジメチルアミノピリジン（10 mg、0.08ミリモル）を加え、2.5時間100℃で攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（塩化メチレン/酢酸エチル=9/1）により精製し、無色油状物の4-（4-トリフルオロメチルフェニル）-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-1-カルボン酸3-（2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル）-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピルエステル（0.11 g、収率59%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.26 (3H, s), 2.43-2.50 (2H, m), 3.50-3.78 (2H, m), 3.93-4.24 (5H, m), 7.46 (1H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 7.60 (1H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 8.05 (1H, s)。

#### 【0908】

## 実施例 86

4-(4-トリフルオロメチルフェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-1-カルボン酸 2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチルエステルの製造

実施例 85 で製造した 4-(4-トリフルオロメチルフェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-1-カルボン酸 3-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピルエステル (0.11 g、0.23 ミリモル) の DMF (1 ml) 溶液に氷冷攪拌下、水素化ナトリウム (11 mg、0.28 ミリモル) を加え、更に 0℃ で 1 時間攪拌した。反応液に氷水を加え、酢酸エチルで抽出し、水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/酢酸エチル=4/1) により精製し、ジイソプロピルエーテルで洗浄し、白色固体の 4-(4-トリフルオロメチルフェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-1-カルボン酸 2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチルエステル (0.04 g、収率 39%) を得た。

融点 113-115℃。

【0909】

## 実施例 87

(R)-4-tert-ブトキシカルボニルピペラジン-1-カルボン酸 3-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピルエステルの製造

4-クロロカルボニルピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (3.34 g、13.42 ミリモル) のトルエン (70 ml) 懸濁液に実施例 10 で製造した (R)-2-クロロ-1-(2,3-ジヒドロキシ-2-メチルプロピル)-4-ニトロイミダゾール (4.43 g、18.79 ミリモル)、N-エチルジイソプロピルアミン (4.68 ml、26.84 ミリモル) 及び 4-ジメチルアミノピリジン (0.33 g、2.68 ミリモル) を加え、100℃ で 4.5 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄し、硫酸マグネシウ

ムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（n-ヘキサン／塩化メチレン／酢酸エチル＝45／45／10）により精製し、無色油状物の（R）-4-tert-ブトキシカルボニルピペラジン-1-カルボン酸3-（2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル）-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピルエステルを（4.12 g、収率69%）得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.23 (3H, s), 1.47 (9H, s), 3.33-3.50 (8H, m), 3.91 (1H, s), 3.99-4.16 (3H, m), 4.30 (1H, d,  $J=12.1\text{ Hz}$ ), 8.04 (1H, s)。

#### 【0910】

4-（4-トリフルオロメトキシベンジルオキシカルボニル）ピペラジン-1-カルボニルクロライドまたは4-[3-（4-トリフルオロメチルフェニル）-2-プロペニルオキシカルボニル]ピペラジン-1-カルボニルクロライドを用い、実施例87と同様にして、実施例88及び実施例89の化合物を製造した。

#### 【0911】

##### 実施例88

（R）-2-クロロ-1-{3-[4-（4-トリフルオロメトキシベンジルオキシカルボニル）ピペラジン-1-イルカルボニルオキシ]-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル}-4-ニトロイミダゾール

収率81%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.24 (3H, s), 3.28-3.61 (8H, m), 3.89 (1H, s), 4.00-4.20 (3H, m), 4.31 (1H, d,  $J=12.5\text{ Hz}$ ), 5.14 (2H, s), 7.22 (2H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.39 (2H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 8.04 (1H, s)。

#### 【0912】

##### 実施例89

（R）-2-クロロ-1-{3-[4-[3-（4-トリフルオロメチルフェニル）



ル) - 2-プロペニルカルボニル] ピペラジン-1-イルカルボニルオキシ] -  
2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル} - 4-ニトロイミダゾール

収率 95%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.24 (3H, s), 3.33-3.61 (8H, m), 3.90 (1H, s),  
3.99-4.17 (3H, m), 4.31 (1H, d,  $J=12.1\text{ Hz}$ ),  
4.79 (2H, d,  $J=6.1\text{ Hz}$ ), 6.39 (1H, dt,  $J=6.1\text{ Hz}$ ,  $15.9\text{ Hz}$ ),  
6.67 (1H, d,  $J=15.9\text{ Hz}$ ), 7.39 (2H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ),  
7.49 (2H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 8.04 (1H, s)。

【0913】

#### 実施例 90

(R) - 4 - (4-クロロベンジル) ピペラジン-1-カルボン酸 3 - (2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル) - 2-ヒドロキシ-2-メチルプロピルエステルの製造

4 - (4-クロロベンジル) ピペラジン-1-カルボニルクロリド (2.20 g、8.05ミリモル) のトルエン (30ml) 懸濁液に、実施例 10 で製造した (R) - 2-クロロ-1 - (2, 3-ジヒドロキシ-2-メチル) プロピル-4-ニトロイミダゾール (2.28 g、9.66ミリモル)、N-エチルジイソプロピルアミン (2.81ml、16.10ミリモル) 及び 4-ジメチルアミノピリジン (0.20 g、1.61ミリモル) を加え、3時間 100℃ で攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/酢酸エチル = 9/1) により精製し、黄色油状物の (R) - 4 - (4-クロロベンジル) ピペラジン-1-カルボン酸 3 - (2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル) - 2-ヒドロキシ-2-メチルプロピルエステル (1.82 g、収率 48%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.23 (3H, s), 2.17-2.50 (4H, m), 2.55 (1H, s)

), 3.26-3.52 (6H, m), 3.98-4.20 (3H, m), 4.30 (1H, d,  $J=12.4$  Hz), 7.23-7.32 (4H, m), 8.05 (1H, s)。

【0914】

対応する出発原料を用い、実施例90と同様にして、実施例91及び実施例92の化合物を製造した。

【0915】

実施例91

(R)-2-クロロ-1-{3-[4-(4-トリフルオロメチルベンジル)ピペラジン-1-イルカルボニルオキシ]-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル}-4-ニトロイミダゾール

収率31%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.23 (3H, s), 2.24-2.54 (4H, m), 3.24-3.50 (4H, m), 3.56 (2H, s), 3.97-4.20 (3H, m), 4.32 (1H, d,  $J=12.4$  Hz), 7.45 (2H, d,  $J=8.0$  Hz), 7.58 (2H, d,  $J=8.0$  Hz), 8.05 (1H, s)。

【0916】

実施例92

(R)-2-クロロ-1-{3-[4-(4-トリフルオロメトキシベンジル)ピペラジン-1-イルカルボニルオキシ]-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル}-4-ニトロイミダゾール

収率47%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.23 (3H, s), 2.22-2.54 (4H, m), 3.30-3.54 (4H, m), 3.50 (2H, s), 3.97-4.16 (3H, m), 4.32 (1H, d,  $J=12.5$  Hz), 7.15-7.18 (2H, m), 7.32-7.36 (2H, m), 8.05 (1H, s)。

【0917】

## 実施例 93

(R) - 4 - (4 - トリフルオロメトキシフェニル) ピペラジン - 1 - カルボン酸 3 - (2 - クロロ - 4 - ニトロイミダゾール - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピルエステルの製造

実施例 10 で製造した (R) - 2 - クロロ - 1 - (2, 3 - ジヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - 4 - ニトロイミダゾール (0.65 g、2.8 ミリモル) のトルエン (13 ml) 懸濁液に 4 - (4 - トリフルオロメトキシフェニル) ピペラジン - 1 - カルボニルクロリド (1.25 g、4.2 ミリモル)、N - エチルジイソプロピルアミン (0.96 ml、5.6 ミリモル) 及び 4 - ジメチルアミノピリジン (67 mg、0.56 ミリモル) を加え、100℃で 8.5 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/酢酸エチル = 19/1) により精製し、黄色油状物の (R) - 4 - (4 - トリフルオロメトキシフェニル) ピペラジン - 1 - カルボン酸 3 - (2 - クロロ - 4 - ニトロイミダゾール - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピルエステル (1.29 g、収率 92%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.26 (3H, s), 3.02-3.17 (4H, m), 3.39-3.72 (4H, m), 3.91 (1H, s), 3.99-4.18 (3H, m), 4.34 (1H, d,  $J=12.3\text{ Hz}$ ), 6.85-6.98 (2H, m), 7.09-7.22 (2H, m), 8.05 (1H, s)。

## 【0918】

対応する出発原料を用い、実施例 93 と同様にして、実施例 94 ~ 実施例 102 の化合物を製造した。

## 【0919】

## 実施例 94

(R) - 4 - (4 - トリフルオロメチルフェニル) ピペラジン - 1 - カルボン酸 3 - (2 - クロロ - 4 - ニトロイミダゾール - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピルエステル

収率48%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.26 (3H, s), 3.13-3.35 (4H, m), 3.48-3.72 (4H, m), 3.94 (1H, s), 4.00-4.18 (3H, m), 4.33 (1H, d,  $J=12.3\text{ Hz}$ ), 6.93 (2H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 7.50 (2H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 8.05 (1H, s)。

【0920】

実施例95

(R)-4-(4-メトキシフェニル)ピペラジン-1-カルボン酸3-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピルエステル

収率54%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.24 (3H, s), 2.93-3.09 (4H, m), 3.52-3.63 (4H, m), 3.77 (3H, s), 3.96 (1H, s), 4.00-4.19 (3H, m), 4.32 (1H, d,  $J=12.3\text{ Hz}$ ), 6.82-6.92 (4H, m), 8.05 (1H, s)。

【0921】

実施例96

(R)-4-(4-クロロフェニル)ピペラジン-1-カルボン酸3-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピルエステル

収率81%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.25 (3H, s), 3.00-3.13 (4H, m), 3.52-3.65 (4H, m), 3.93 (1H, s), 4.00-4.17 (3H, m), 4.33 (1H, d,  $J=12.5\text{ Hz}$ ), 6.82-6.86 (2H, m), 7.20-7.25 (2H, m), 8.05 (1H, s)。

【0922】

## 実施例 97

(R)-4-(3-クロロフェニル)ピペラジン-1-カルボン酸 3-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピルエステル

収率 87%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.25 (3H, s), 3.04-3.22 (4H, m), 3.43-3.70 (4H, m), 3.89 (1H, s), 4.00-4.17 (3H, m), 4.33 (1H, d,  $J=12.3\text{ Hz}$ ), 6.78 (1H, ddd,  $J=1.6\text{ Hz}$ ,  $2.4\text{ Hz}$ ,  $8.4\text{ Hz}$ ), 6.85-6.88 (2H, m), 7.19 (1H, t,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 8.05 (1H, s)。

【0923】

## 実施例 98

(R)-4-(3,4-ジクロロフェニル)ピペラジン-1-カルボン酸 3-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピルエステル

収率 47%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm:

1.12 (3H, s), 3.15-3.26 (4H, m), 3.39-3.61 (4H, m), 3.88 (1H, d,  $J=11.0\text{ Hz}$ ), 3.93 (1H, d,  $J=11.0\text{ Hz}$ ), 4.07 (1H, d,  $J=14.7\text{ Hz}$ ), 4.15 (1H, d,  $J=14.7\text{ Hz}$ ), 6.96 (1H, dd,  $J=2.9\text{ Hz}$ ,  $9.1\text{ Hz}$ ), 7.16 (1H, d,  $J=2.9\text{ Hz}$ ), 7.42 (1H, d,  $J=9.1\text{ Hz}$ ), 8.34 (1H, s)。

【0924】

## 実施例 99

(R)-4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン-1-カルボン酸 3-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピルエステル

収率100%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1. 25 (3H, s), 2. 96-3. 09 (4H, m), 3. 50-3. 67 (4H, m), 3. 98 (1H, s), 4. 05-4. 16 (3H, m), 4. 33 (1H, d,  $J=12.3\text{ Hz}$ ), 6. 85-7. 02 (4H, m), 8. 05 (1H, s)。

【0925】

実施例100

(R)-4-(3-トリフルオロメチルフェニル)ピペラジン-1-カルボン酸  
3-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル)-2-ヒドロキシ-2-  
メチルプロピルエステル

収率83%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1. 25 (3H, s), 3. 11-3. 26 (4H, m), 3. 48-3. 70 (4H, m), 3. 91 (1H, s), 4. 00-4. 24 (3H, m), 4. 33 (1H, d,  $J=12.3\text{ Hz}$ ), 7. 02-7. 20 (3H, m), 7. 38 (1H, t,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 8. 05 (1H, s)。

【0926】

実施例101

(R)-2-クロロ-1-(3-ジエチルアミノカルボニルオキシ-2-ヒドロ  
キシ-2-メチルプロピル)-4-ニトロイミダゾール

収率37%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1. 11 (6H, t,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 1. 20 (3H, s), 3. 16 (4H, q,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 3. 76 (1H, br), 4. 06-4. 11 (3H, m), 4. 26 (1H, d,  $J=11.1\text{ Hz}$ ), 8. 05 (1H, s)。

【0927】

実施例102

2-クロロ-1-(3-モルホリノカルボニルオキシ-2-ヒドロキシ-2-メ

チルプロピル) - 4 - ニトロイミダゾール

収率100%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1. 23 (3H, s), 3. 35-3. 52 (4H, m), 3. 61-3. 72 (4H, m), 3. 99-4. 16 (3H, m), 4. 31 (1H, d,  $J=12.3\text{ Hz}$ ), 8. 05 (1H, s)。

【0928】

### 実施例103

(R) - 4 - (4 - トリフルオロメチルベンジリデンアミノ) ピペラジン - 1 - カルボン酸 3 - (2 - クロロ - 4 - ニトロイミダゾール - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピルエステルの製造

4 - (4 - トリフルオロメチルベンジリデンアミノ) ピペラジン - 1 - カルボニルクロリド (2. 48 g、7. 77ミリモル) のトルエン (40 ml) 懸濁液に実施例10で製造した (R) - 2 - クロロ - 1 - (2, 3 - ジヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - 4 - ニトロイミダゾール (2. 75 g、11. 66ミリモル)、N - エチルジイソプロピルアミン (2. 71 ml、15. 54ミリモル) 及び4 - ジメチルアミノピリジン (0. 19 g、1. 55ミリモル) を加え、100℃で2. 5時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、10%塩酸で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/酢酸エチル=9/1) により精製し、黄色油状物の (R) - 4 - (4 - トリフルオロメチルベンジリデンアミノ) ピペラジン - 1 - カルボン酸 3 - (2 - クロロ - 4 - ニトロイミダゾール - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピルエステル (4. 03 g、定量的) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1. 25 (3H, s), 3. 04-3. 33 (4H, m), 3. 48-3. 76 (4H, m), 3. 83 (1H, s), 4. 00-4. 17 (3H, m), 4. 33 (1H, d,  $J=12.3\text{ Hz}$ ), 7. 55 (1H, s), 7. 59 (2H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 7. 69 (2H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 8. 04 (1H, s)。

## 【0929】

## 実施例 104

(R)-4-(4-トリフルオロメチルフェノキシ)ピペリジン-1-カルボン酸 3-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピルエステルの製造

4-(4-トリフルオロメチルフェノキシ)ピペリジン-1-カルボニルクロリド (0.72 g、2.34 ミリモル) のトルエン (40 ml) 懸濁液に、実施例 10 で製造した (R)-2-クロロ-1-(2,3-ジヒドロキシ-2-メチルプロピル)-4-ニトロイミダゾール (1.16 g、4.68 ミリモル) とトリエチルアミン (1.63 ml、11.70 ミリモル) を加え、100℃で 2.5 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/酢酸エチル=9/1) により精製し、無色油状物の (R)-4-(4-トリフルオロメチルフェノキシ)ピペリジン-1-カルボン酸 3-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピルエステル (184 mg、収率 16%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.24 (3H, s), 1.72-1.98 (4H, m), 3.33-3.67 (4H, m), 3.91-4.20 (3H, m), 4.24-4.39 (1H, m), 4.52-4.65 (1H, m), 6.96 (2H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.55 (2H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 8.05 (1H, s)。

## 【0930】

## 実施例 105

(R)-4-(4-トリフルオロメチルフェニルアミノ)ピペリジン-1-カルボン酸 3-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピルエステルの製造

4-(4-トリフルオロメチルフェニルアミノ)ピペリジン-1-カルボニルクロリド (1.43 g、4.67 ミリモル) のトルエン (30 ml) 懸濁液に実施例 10 で製造した (R)-2-クロロ-1-(2,3-ジヒドロキシ-2-メ



チルプロピル) - 4 - ニトロイミダゾール (1.54 g、7.01ミリモル)、  
N-エチルジイソプロピルアミン (1.63 ml、9.34ミリモル)、4-ジ  
メチルアミノピリジン (0.11 g、0.93ミリモル) を加え、100℃で2  
.5時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄し、硫酸マグネシウ  
ムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化  
メチレン/酢酸エチル=9/1) により精製し、微黄色油状物の (R) - 4 - (  
4-トリフルオロメチルフェニルアミノ) ピペリジン-1-カルボン酸3-(2-  
クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル) - 2-ヒドロキシ-2-メチル  
プロピルエステルを (1.44 g、収率61%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.25 (3H, s), 1.30-1.48 (2H, m), 1.98-2.13  
(2H, m), 2.83-3.13 (2H, m), 3.37-3.61 (1H,  
m), 3.83-3.96 (2H, m), 3.96-4.22 (4H, m), 4  
.34 (1H, d,  $J=11.8\text{ Hz}$ ), 7.40 (2H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$   
), 7.60 (2H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 8.07 (1H, s)。

【0931】

#### 実施例106

(R) - 4 - (4-トリフルオロメチルフェニル) - 1, 2, 3, 6-テトラヒ  
ドロピリジン-1-カルボン酸3-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1  
-イル) - 2-ヒドロキシ-2-メチルプロピルエステルの製造

4-(4-トリフルオロメチルフェニル) - 1, 2, 3, 6-テトラヒドロピ  
リジン-1-カルボニルクロリド (0.60 g、2.07ミリモル) のトルエン  
(36 ml) 懸濁液に、実施例10で製造した (R) - 2-クロロ-1-(2,  
3-ジヒドロキシ-2-メチル) プロピル-4-ニトロイミダゾール (0.74  
g、3.11ミリモル) 及びトリエチルアミン (1.74 ml、12.42ミリ  
モル) を加え、100℃で16時間攪拌した。酢酸エチルで希釈し、水で洗浄し  
、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマト  
グラフィー (塩化メチレン/酢酸エチル=9/1) により精製し、微黄色油状物  
の (R) - 4 - (4-トリフルオロメチルフェニル) - 1, 2, 3, 6-テトラ

ヒドロピリジン-1-カルボン酸3-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピルエステル (0.32 g、収率 31%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.26 (3H, s), 2.43-2.50 (2H, m), 3.50-3.78 (2H, m), 3.93-4.24 (5H, m), 7.46 (2H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 7.60 (2H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 8.05 (1H, s)。

【0932】

対応する出発原料を用い、実施例106と同様にして、実施例107~112の化合物を製造した。

【0933】

実施例107

(R)-4-(4-クロロフェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-1-カルボン酸3-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピルエステルの製造

収率94%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.25 (3H, s), 2.41-2.59 (2H, m), 3.50-3.78 (2H, m), 3.93-4.22 (6H, m), 4.35 (1H, d,  $J=12.3\text{ Hz}$ ), 5.87-6.13 (1H, m), 7.26-7.37 (4H, m), 8.05 (1H, s)。

【0934】

実施例108

(R)-4-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-1-カルボン酸3-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピルエステル

収率92%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.26 (3H, s), 2.46-2.59 (2H, m), 3.13-3.37

(1H, m), 3.50-3.74 (2H, m), 4.00-4.14 (6H, m), 4.36 (1H, d,  $J=12.4\text{ Hz}$ ), 7.19 (2H, d,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 7.37 (2H, d,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 8.05 (1H, s)。

## 【0935】

## 実施例109

(R)-4-(4-メトキシフェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-1-カルボン酸3-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピルエステル

収率63%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.23 (3H, s), 2.43-2.61 (2H, m), 3.52-3.74 (2H, m), 3.82 (3H, s), 4.01-4.16 (5H, m), 4.34 (1H, d,  $J=12.6\text{ Hz}$ ), 5.83-6.00 (1H, m), 6.88 (2H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.30 (2H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 8.05 (1H, s)。

## 【0936】

## 実施例110

(R)-4-(3-トリフルオロメチルフェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-1-カルボン酸3-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピルエステル

収率54%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.25 (3H, s), 2.46-2.70 (2H, m), 3.50-3.78 (2H, m), 4.00-4.32 (6H, m), 4.35 (1H, d,  $J=12.6\text{ Hz}$ ), 5.98-6.22 (1H, m), 7.39-7.67 (4H, m), 8.06 (1H, s)。

## 【0937】

## 実施例111

(R)-4-(4-ブロモフェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン

—1—カルボン酸3—(2—クロロ—4—ニトロイミダゾール—1—イル)—2—ヒドロキシ—2—メチルプロピルエステル

収率80%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1. 25 (3H, s), 2. 41—2. 63 (2H, m), 3. 50—3. 76 (2H, m), 3. 96—4. 20 (6H, m), 4. 35 (1H, d,  $J=12.3\text{ Hz}$ ), 5. 87—6. 13 (1H, m), 7. 15—7. 26 (2H, m), 7. 43—7. 48 (2H, m), 8. 05 (1H, s)。

【0938】

実施例112

(R)—4—(4—フルオロフェニル)—1, 2, 3, 6—テトラヒドロピリジン—1—カルボン酸3—(2—クロロ—4—ニトロイミダゾール—1—イル)—2—ヒドロキシ—2—メチルプロピルエステル

収率57%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1. 25 (3H, s), 2. 41—2. 63 (2H, m), 3. 50—3. 76 (2H, m), 3. 89—4. 22 (6H, m), 4. 35 (1H, d,  $J=12.6\text{ Hz}$ ), 5. 83—6. 04 (1H, m), 6. 99—7. 06 (2H, m), 7. 29—7. 35 (2H, m), 8. 05 (1H, s)。

【0939】

5—クロロ—2, 3—ジヒドロインドール—1—カルボニルクロリド、5—クロロ—1, 3—ジヒドロイソインドール—2—カルボニルクロリド、6—クロロ—3, 4—ジヒドロ—1H—イソキノリン—2—カルボニルクロリド又は6—クロロ—3, 4—ジヒドロ—2H—キノリン—1—カルボニルクロリドを用い、実施例106と同様にして、実施例113～実施例116の化合物を製造した。

【0940】

実施例113

(R)—5—クロロインドリニル—1—カルボン酸3—(2—クロロ—4—ニトロイミダゾール—1—イル)—2—ヒドロキシ—2—メチルプロピルエステル

微黄色アモルファス、収率50%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1. 27 (3H, s), 3. 14 (2H, t,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 3. 42 (1H, br), 3. 91-4. 28 (5H, m), 4. 37 (1H, d,  $J=11.8\text{ Hz}$ ), 7. 04-7. 24 (2H, m), 7. 73 (1H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 8. 04 (1H, s)。

【0941】

実施例 114

(R)-5-クロロイソインドリニル-2-カルボン酸3-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピルエステル

茶色固体、収率19%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1. 27 (3H, s), 3. 93 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 4. 04-4. 24 (7H, m), 4. 32 (1H, d,  $J=11.8\text{ Hz}$ ), 7. 16-7. 29 (3H, m), 8. 07 (1H, s)。

【0942】

実施例 115

(R)-6-クロロ-3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボン酸3-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピルエステル

微黄色油状物、収率63%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1. 24 (3H, s), 2. 83 (2H, t,  $J=5.8\text{ Hz}$ ), 3. 46-3. 76 (2H, m), 3. 90 (1H, d,  $J=5.3\text{ Hz}$ ), 4. 01-4. 15 (3H, m), 4. 34 (1H, d,  $J=12.3\text{ Hz}$ ), 4. 43-4. 65 (2H, m), 6. 93-7. 09 (1H, m), 7. 09-7. 22 (2H, m), 8. 04 (1H, s)。

【0943】

## 実施例 116

(R)-6-クロロ-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-カルボン酸3-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピルエステル

微黄色油状物、収率70%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.26 (3H, s), 1.87-2.00 (2H, m), 2.76 (2H, t,  $J=6.5\text{ Hz}$ ), 3.27 (1H, br), 3.57-3.83 (2H, m), 3.98-4.17 (3H, m), 4.33 (1H, d,  $J=12.0\text{ Hz}$ ), 7.12-7.16 (2H, m), 7.41-7.61 (1H, br), 7.98 (1H, s)。

【0944】

## 実施例 117

(R)-4-tert-ブトキシカルボニルピペラジン-1-カルボン酸2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチルエステルの製造

実施例87で製造した(R)-4-tert-ブトキシカルボニルピペラジン-1-カルボン酸3-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピルエステル(4.12g、9.20ミリモル)のDMF(30ml)溶液に氷冷攪拌下、水素化ナトリウム(0.44g、11.04ミリモル)を加え、0℃で1時間攪拌した。反応液に氷水を加え、析出物を濾取し、粗結晶をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)により精製し、イソプロパノールで洗浄し、白色固体の(R)-4-tert-ブトキシカルボニルピペラジン-1-カルボン酸2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチルエステル(2.24g、収率59%)を得た。

融点 211-212℃。

【0945】

## 実施例 118

(R) - 4 - (4-トリフルオロメチキシフェニル) ピペラジーン-1-カルボン酸 2-メチル-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2-イルメチルエステルの製造

実施例 93 で製造した (R) - 4 - (4-トリフルオロメチキシフェニル) ピペラジーン-1-カルボン酸 3 - (2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル) - 2-ヒドロキシ-2-メチルプロピルエステル (1.29 g、2.5 ミリモル) の DMF (13 ml) 溶液に氷冷攪拌下、水素化ナトリウム (0.12 g、3 ミリモル) を加え、更に 0℃ で 1 時間攪拌した。反応液に氷水を加え、析出物を濾取し、水で洗浄し、イソプロパノールから再結晶し、白色固体の (R) - 4 - (4-トリフルオロメチキシフェニル) ピペラジーン-1-カルボン酸 2-メチル-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2-イルメチルエステルを (0.70 g、収率 59%) 得た。

光学純度 99.6% ee

$[\alpha]_D^{25} = 0.99^\circ$  (濃度: 0.704, CHCl<sub>3</sub>)

融点 168-169℃。

【0946】

#### 実施例 119

(R) - 4 - (4-クロロベンジル) ピペラジーン-1-カルボン酸 2-メチル-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2-イルメチルエステルの製造

実施例 90 で製造した (R) - 4 - (4-クロロベンジル) ピペラジーン-1-カルボン酸 3 - (2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル) - 2-ヒドロキシ-2-メチルプロピルエステル (1.82 g、3.85 ミリモル) の DMF (10 ml) 溶液に氷冷攪拌下、水素化ナトリウム (0.31 g、7.70 ミリモル) を加え、更に 0℃ で 1 時間攪拌した。反応液に氷水を加え、析出物を濾取し、粗結晶をイソプロパノールで洗浄し、微黄色固体の (R) - 4 - (4-クロロベンジル) ピペラジーン-1-カルボン酸 2-メチル-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2-イルメチルエステルを (0.46 g、収率 28%) 得た。

融点 161-163℃。

【0947】

実施例 120

(R)-4-(4-トリフルオロメチルベンジリデンアミノ)ピペラジーン-1-カルボン酸 2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチルエステルの製造

実施例 103 で製造した (R)-4-(4-トリフルオロメチルベンジリデンアミノ)ピペラジーン-1-カルボン酸 3-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピルエステル (4.03 g、7.77 ミリモル) の DMF (20 ml) 溶液に氷冷攪拌下、水素化ナトリウム (0.37 g、9.32 ミリモル) を加え、0℃で1時間攪拌した。反応液に氷水を加え、析出物を濾取し水で洗浄し、アセトニトリル及びイソプロパノールから再結晶し、白色固体の (R)-4-(4-トリフルオロメチルベンジリデンアミノ)ピペラジーン-1-カルボン酸 2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチルエステル (2.60 g、収率 69%) を得た。

融点 176-178℃。

【0948】

実施例 121

(R)-4-(4-トリフルオロメチルフェニルアミノ)ピペリジン-1-カルボン酸 2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチルエステルの製造

実施例 105 で製造した (R)-4-(4-トリフルオロメチルフェニルアミノ)ピペリジン-1-カルボン酸 3-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピルエステル (1.44 g、2.85 ミリモル) の DMF (10 ml) 溶液に氷冷攪拌下、水素化ナトリウム (0.14 g、3.42 ミリモル) を加え、更に 0℃で1時間攪拌した。反応液に氷水を加え、酢酸エチルで抽出し、水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) により精



製し、アセトニトリルとイソプロパノールから再結晶し、白色固体の (R) - 4 - (4 - トリフルオロメチルフェニルアミノ) ピペリジン - 1 - カルボン酸 2 - メチル - 6 - ニトロ - 2, 3 - ジヒドロイミダゾ [2, 1 - b] オキサゾール - 2 - イルメチルエステル (0.42 g、収率 31%) を得た。

融点 137 - 140℃。

#### 【0949】

##### 実施例 122

(R) - 4 - (4 - トリフルオロメチルフェノキシ) ピペリジン - 1 - カルボン酸 2 - メチル - 6 - ニトロ - 2, 3 - ジヒドロイミダゾ [2, 1 - b] オキサゾール - 2 - イルメチルエステルの製造

実施例 104 で製造した (R) - 4 - (4 - トリフルオロメチルフェノキシ) ピペリジン - 1 - カルボン酸 3 - (2 - クロロ - 4 - ニトロイミダゾール - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピルエステル (0.18 g、0.36 ミリモル) の DMF (2 ml) 溶液に氷冷撹拌下、水素化ナトリウム (19 mg、0.47 ミリモル) を加え、更に 0℃ で 1.5 時間撹拌した。反応液に氷水を加え、酢酸エチルで抽出し、水で洗浄して硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/酢酸エチル = 9/1) により精製し、イソプロパノールから再結晶し、白色固体の (R) - 4 - (4 - トリフルオロメチルフェノキシ) ピペリジン - 1 - カルボン酸 2 - メチル - 6 - ニトロ - 2, 3 - ジヒドロイミダゾ [2, 1 - b] オキサゾール - 2 - イルメチルエステル (0.08 g、収率 47%) を得た。

融点 165 - 166℃。

#### 【0950】

##### 実施例 123

(R) - 4 - (4 - トリフルオロメチルフェニル) - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン - 1 - カルボン酸 2 - メチル - 6 - ニトロ - 2, 3 - ジヒドロイミダゾ [2, 1 - b] オキサゾール - 2 - イルメチルエステルの製造

実施例 106 で製造した (R) - 4 - (4 - トリフルオロメチルフェニル) - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン - 1 - カルボン酸 3 - (2 - クロロ - 4

ーニトロイミダゾールー1ーイル)ー2ーヒドロキシー2ーメチルプロピルエステル (0.32 g、0.65ミリモル) のDMF (3 ml) 溶液に氷冷攪拌下、水素化ナトリウム (31 mg、0.78ミリモル) を加え、更に0℃で1.5時間攪拌した。反応液に氷水を加え、酢酸エチルで抽出し、水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/酢酸エチル=9/1) により精製し、イソプロパノールから再結晶し、白色固体の (R)ー4ー(4ートリフルオロメチルフェニル)ー1,2,3,6ーテトラヒドロピリジンー1ーカルボン酸2ーメチルー6ーニトロー2,3ージヒドロイミダゾ [2,1ーb] オキサゾールー2ーイルメチルエステルを (0.14 g、収率49%) 得た。

光学純度 98.4% ee

$[\alpha]_D^{26} = +2.50^\circ$  (c 0.560, CHCl<sub>3</sub>)。

融点 169ー171℃。

【0951】

#### 実施例124

(R)ー5ークロロー2,3ージヒドロインドールー1ーカルボン酸2ーメチルー6ーニトロー2,3ージヒドロイミダゾ [2,1ーb] オキサゾールー2ーイルメチルエステルの製造

実施例113で製造した (R)ー5ークロロー2,3ージヒドロインドールー1ーカルボン酸3ー(2ークロロー4ーニトロイミダゾールー1ーイル)ー2ーヒドロキシー2ーメチルプロピルエステル (0.60 g、1.44ミリモル) のDMF (6 ml) 溶液に氷冷攪拌下、水素化ナトリウム (70 mg、1.73ミリモル) を加え、更に0℃で1時間攪拌した。反応液に氷水を加え、析出物を濾取し、水で洗浄した。これをアセトニトリルとイソプロパノールから再結晶し、白色固体の (R)ー5ークロロー2,3ージヒドロインドールー1ーカルボン酸2ーメチルー6ーニトロー2,3ージヒドロイミダゾ [2,1ーb] オキサゾールー2ーイルメチルエステル (0.30 g、収率55%) を得た。

融点 189ー191℃。

【0952】

## 実施例 125

(R) - 5-クロロ-1, 3-ジヒドロイソインドール-2-カルボン酸 2-メチル-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2-イルメチルエステルの製造

実施例 114 で製造した (R) - 5-クロロ-1, 3-ジヒドロイソインドール-2-カルボン酸 3- (2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル) -2-ヒドロキシ-2-メチルプロピルエステル (0.13 g、0.31 ミリモル) の DMF (2 ml) 溶液に氷冷撹拌下、水素化ナトリウム (15 mg、0.37 ミリモル) を加え、更に 0℃ で 1 時間撹拌した。反応液に氷水を加え、酢酸エチルで抽出し、水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) により精製し、微黄色固体の (R) - 5-クロロ-1, 3-ジヒドロイソインドール-2-カルボン酸 2-メチル-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2-イルメチルエステル (7 mg、収率 6%) を得た。

融点 182℃ (分解)。

【0953】

## 実施例 126

(R) - 6-クロロ-3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボン酸 2-メチル-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2-イルメチルエステルの製造

実施例 115 で製造した (R) - 6-クロロ-3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボン酸 3- (2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル) -2-ヒドロキシ-2-メチルプロピルエステル (0.26 g、0.61 ミリモル) の DMF (2 ml) 溶液に氷冷撹拌下、水素化ナトリウム (30 mg、0.73 ミリモル) を加え、更に 0℃ で 1 時間撹拌した。氷水を加え、酢酸エチルで抽出し、水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。イソプロパノールから再結晶し、微黄色固体の (R) - 6-クロロ-3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボン酸 2-メチル-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2-イルメチルエステル (0.12 g

、49%)を得た。

融点 180-182℃。

【0954】

実施例127

(R)-6-クロロ-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-カルボン酸2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチルエステルの製造

実施例116で製造した(R)-6-クロロ-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-カルボン酸3-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピルエステル(1.84g、4.29ミリモル)のDMF(10ml)溶液に氷冷攪拌下、水素化ナトリウム(0.21g、5.15ミリモル)を加え、更に0℃で1時間攪拌した。反応液に氷水を加え、酢酸エチルで抽出し、水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン/酢酸エチル=9/1)により精製し、アセトニトリルとイソプロパノールから再結晶し、白色固体の(R)-6-クロロ-3,4-ジヒドロ-2H-キノリン-1-カルボン酸2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチルエステル(0.68g、収率40%)を得た。

融点 172-174℃。

【0955】

実施例128

2-メチル-6-ニトロ-2-(4-トリフルオロメトキシフェノキシメチル)-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾールの製造

4-トリフルオロメトキシフェノール(198mg、1.11ミリモル)をDMF(5ml)に溶解した。この溶液に、室温下水素化ナトリウム(48mg、1.21ミリモル)を加え、80℃に昇温しつつ20分加熱攪拌した。これを氷冷し、実施例6で製造した2-クロロ-1-(2-メチルオキシラニルメチル)-4-ニトロイミダゾール(220mg、1.01ミリモル)を加え、80℃に昇温しつつ更に15分加熱攪拌した。反応液を氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出し

た。これを飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過した。得られた濾液を減圧下にて濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（塩化メチレン／酢酸エチル＝10／1）で分離精製し、更に塩化メチレン－ジイソプロピルエーテルによる結晶化を行い、濾取後減圧乾燥することにより白色粉末の 2-メチル-6-ニトロ-2-（4-トリフルオロメトキシフェノキシメチル）-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール（170mg、収率47%）を得た。

融点 126.8-127.9℃

MS 358 (M-1) +

#### 実施例 129

2-メチル-6-ニトロ-2-〔4-〔4-（4-トリフルオロメトキシフェノキシ）ピペリジン-1-イル〕フェノキシメチル〕-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾールの製造

4-〔4-（4-トリフルオロメトキシフェノキシ）ピペリジン〕-1-イルフェノール（244mg、0.69ミリモル）をDMF（10ml）に溶解した。この溶液に、室温下水素化ナトリウム（33mg、0.83ミリモル）を加え、80℃に昇温しつつ20分加熱撹拌した。これを氷冷し、実施例6で製造した2-クロロ-1-（2-メチル-2-オキシラニルメチル）-4-ニトロイミダゾール（150mg、0.69ミリモル）を加え、80℃に昇温しつつ更に20分加熱撹拌した。反応液に氷水を加え、激しく撹拌し、析出物を濾取し、水洗した。これを塩化メチレンに溶解し、飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過した。得られた濾液を減圧下にて濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（塩化メチレン／酢酸エチル＝10／1）で分離精製し、更に塩化メチレン／酢酸エチルによる結晶化により白色粉末の2-メチル-6-ニトロ-2-〔4-〔4-（4-トリフルオロメトキシフェノキシ）ピペリジン-1-イル〕フェノキシメチル〕-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール（103mg、収率28%）を得た。

融点 165.4-166.3℃。

【0956】

## 実施例 130

2-メチル-6-ニトロ-2-{4-[4-(4-トリフルオロメチルフェニル)ピペラジーン-1-イル]フェノキシメチル}-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾールの製造

4-[4-(4-トリフルオロメチルフェニル)ピペラジーン-1-イル]フェノール (296 mg、0.92 ミリモル) を DMF (10 ml) に溶解した。この溶液に室温下水素化ナトリウム (44 mg、1.1 ミリモル) を加え、80℃ に昇温しつつ 20 分加熱撹拌した。これを氷冷し、実施例 6 で製造した 2-クロロ-1-(2-メチル-2-オキシラニルメチル)-4-ニトロイミダゾール (200 mg、0.92 ミリモル) を加え、80℃ に昇温しつつ更に 20 分加熱撹拌した。反応液に氷水を加え、激しく撹拌し、析出物を濾取し、水洗した。これを塩化メチレンに溶解し、飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過した。得られた濾液を減圧下にて濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/酢酸エチル=10/1) で分離精製し、更に塩化メチレン/酢酸エチルによる結晶化により白色粉末の 2-メチル-6-ニトロ-2-{4-[4-(4-トリフルオロメチルフェニル)ピペラジーン-1-イル]フェノキシメチル}-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール (178 mg、収率 38%) を得た。

融点 230.7-233.1℃。

【0957】

## 実施例 131

4-[4-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメトキシ)フェニル]ピペラジーン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルの製造

4-(4-ヒドロキシフェニル)ピペラジーン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (2.01 g、7.23 ミリモル) を DMF (20 ml) に溶解した。この溶液に室温下水素化ナトリウム (320 mg、8 ミリモル) を加え、70℃ に昇温しつつ 20 分加熱撹拌した。これを氷冷し、実施例 6 で製造した 2-クロロ-1-(2-メチル-2-オキシラニルメチル)-4-ニトロイミダゾール

(1.5 g、7.23 ミリモル) を加え、80℃に昇温しつつ更に20分加熱攪拌した。反応液に氷水を加え、激しく攪拌し、析出物を濾取し、水洗した。これを塩化メチレンに溶解し、飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過した。得られた濾液を減圧下にて濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/酢酸エチル=20/1) で分離精製し、更に塩化メチレン-酢酸エチルによる結晶化を行い、濾取後減圧乾燥することにより白色粉末の 4-[4-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメトキシ)フェニル]ピペラジーン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (1.5 g、収率45%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.48 (9H, s), 1.77 (3H, s), 2.99-3.03 (4H, m), 3.55-3.59 (4H, m), 4.02 (1H, d,  $J=10.2\text{ Hz}$ ), 4.04 (1H, d,  $J=10.1\text{ Hz}$ ), 4.18 (1H, d,  $J=10.1\text{ Hz}$ ), 4.49 (1H, d,  $J=10.2\text{ Hz}$ ), 6.76-6.81 (2H, m), 6.84-6.89 (2H, m), 7.55 (1H, s)。

融点 212.0-214.5℃

MS 459 ( $\text{M}^+$ )。

【0958】

#### 実施例 132

4-[4-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメトキシ)フェニル]ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルの製造

4-(4-ヒドロキシフェニル)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (364 mg、1.31 ミリモル) を DMF (10 ml) に溶解した。この溶液に室温下水素化ナトリウム (58 mg、1.44 ミリモル) を加え、80℃に昇温しつつ20分加熱攪拌した。これを氷冷し、実施例6で製造した 2-クロロ-1-(2-メチル-2-オキシラニルメチル)-4-ニトロイミダゾール (300 mg、1.38 ミリモル) を加え、80℃に昇温しつつ更に20分加熱攪拌した。反応液に氷水を加え、激しく攪拌し、析出物を濾取し、水洗した。

。これを塩化メチレンに溶解し、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過した。得られた濾液を減圧下にて濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（塩化メチレン／メタノール＝200／1）で分離精製し、更に塩化メチレン／ジイソプロピルエーテルによる結晶化により、白色粉末の4-[4-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメトキシ)フェニル]ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(248mg、収率41%)を得た。

融点 207.8-209.1℃。

【0959】

### 実施例133

4-[4-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメトキシ)フェニル]ピペラジン-1-カルボン酸3,4-ジクロロベンジルエステルの製造

実施例131で製造した4-[4-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメトキシ)フェニル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(118mg、0.26ミリモル)を塩化メチレン5mlに溶解し、トリフルオロ酢酸(5ml)を加え3時間室温で攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、塩化メチレン及びトリエチルアミンを2mlずつ加えた。反応液を室温で5分攪拌した後、減圧下濃縮し、残渣をDMF(15ml)に溶解した。そこへ3,4-ジクロロベンジルアルコール(136mg、0.77ミリモル)及び1,1'-カルボニルジイミダゾール(125mg、0.77ミリモル)をDMF(5ml)に溶解し3時間室温で攪拌して調製した溶液を加え、室温で終夜攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出後、有機相を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過した。得られた濾液を減圧下にて濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（塩化メチレン／メタノール＝200／1）により分離精製した。塩化メチレン-イソプロピルエーテルより結晶化を行い、濾取後減圧乾燥することにより、微黄色粉末の4-[4-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメトキシ)フェニル]ピペラジン-1-カ



ルボン酸 3, 4-ジクロロベンジルエステル (101 mg、収率 70%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1. 77 (3H, s), 3. 01-3. 06 (4H, m), 3. 62-3. 67 (4H, m), 4. 02 (1H, d,  $J=10.2\text{ Hz}$ ), 4. 04 (1H, d,  $J=10.2\text{ Hz}$ ), 4. 18 (1H, d,  $J=10.2\text{ Hz}$ ), 4. 49 (1H, d,  $J=10.2\text{ Hz}$ ), 5. 09 (2H, s), 6. 76-6. 81 (2H, m), 6. 84-6. 89 (2H, m), 7. 18-7. 22 (1H, m), 7. 41-7. 47 (2H, m), 7. 55 (1H, s)。

### 【0960】

#### 実施例 134

2-メチル-6-ニトロ-2- {4- [4- (4-トリフルオロメチルベンジル) ピペラジン-1-イル] フェノキシメチル} -2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾールの製造

実施例 131 で製造した 4- [4- (2-メチル-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2-イルメトキシ) フェニル] ピペラジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル (88 mg、0. 19 ミリモル) をトリフルオロ酢酸 (5 ml) に溶解し、5 時間室温で攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、塩化メチレン及びトリエチルアミンを 2 ml ずつ加えた。室温 5 分攪拌した後、減圧下濃縮した。残渣をジクロロエタンに溶解し、氷冷下 4-トリフルオロメチルベンズアルデヒド (40  $\mu$ l、0. 29 ミリモル) 及びトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (82 mg、0. 38 ミリモル) を加え、室温まで昇温した後、終夜攪拌した。これに飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び塩化メチレンを加えて攪拌し、塩化メチレンで抽出した。有機相を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濾過した。得られた濾液を減圧下にて濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/メタノール=200/1) により分離精製した。塩化メチレン-酢酸エチルより結晶化を行い、濾取後減圧乾燥することにより、白色粉末の 2-メチル-6-ニトロ-2- {4- [4- (4-トリフルオロメチルベンジル) ピペラジン-1-イル] フェノキシメチル} -2,

3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール (53 mg、収率 53%) を得た。

融点 171.8-173.1℃。

#### 【0961】

実施例 132 で製造した 4-[4-(2-メチル-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2-イルメトキシ) フェニル] ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルを用い、実施例 134 と同様にして、実施例 135 の化合物を製造した。

#### 【0962】

##### 実施例 135

2-メチル-6-ニトロ-2-[4-[1-(4-トリフルオロメトキシベンジル) ピペリジン-4-イル] フェノキシメチル]-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール

収率 45%、融点 160.6-161.1℃。

#### 【0963】

##### 実施例 136

(R)-2-メチル-6-ニトロ-2-(4-トリフルオロメトキシフェノキシメチル)-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾールの製造

4-トリフルオロメトキシフェノール (1.1 g、6.17 ミリモル) を DMF (20 ml) に溶解した。この溶液に室温下水素化ナトリウム (260 mg、6.45 ミリモル) を加え、80℃ に昇温しつつ 15 分加熱攪拌した。これを氷冷し、実施例 12 で製造した (R)-2-クロロ-1-(2-メチル-2-オキシラニルメチル)-4-ニトロイミダゾール (1.22 g、5.61 ミリモル) を加え、80℃ に昇温しつつ更に 2 時間加熱攪拌した。反応液を氷水に注ぎ、激しく攪拌した後、析出物を濾取し、水洗した。これを塩化メチレンに溶解し、飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濾過した。得られた濾液を減圧下にて濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/酢酸エチル=10/1) で分離精製し、更に塩化メチレン-ジイソプロピルエーテルによる結晶化を行い、濾取後減圧乾燥することにより白色粉末の (R)-2

ーメチルー6ーニトロー2ー(4ートリフルオロメトキシフェノキシメチル)ー2, 3ージヒドロイミダゾ[2, 1ーb]オキサゾール(1.03g、収率51%)を得た。

光学純度 >99% ee

$[\alpha]_D^{28} = 7.67^\circ$  (濃度: 1.030, CHCl<sub>3</sub>)

MS 359 (M<sup>+</sup>)

融点 176.5ー178.0℃。

#### 【0964】

対応する出発原料を用い、実施例136と同様にして、実施例137～実施例139の化合物を製造した。

#### 【0965】

##### 実施例137

(R)ー2ーメチルー6ーニトロー2ー[4ー(チオモルホリンー4ーイル)フェノキシメチル]ー2, 3ージヒドロイミダゾ[2, 1ーb]オキサゾール  
収率38%、融点 227.5ー229.0℃、MS 376 (M<sup>+</sup>)。

#### 【0966】

##### 実施例138

(R)ー2ーメチルー6ーニトロー2ー[4ー(イミダゾールー1ーイル)フェノキシメチル]ー2, 3ージヒドロイミダゾ[2, 1ーb]オキサゾール  
収率44%、融点 172ー175℃。

#### 【0967】

##### 実施例139

(R)ー2ーメチルー6ーニトロー2ー[4ー(1, 2, 4ートリアゾールー1ーイル)フェノキシメチル]ー2, 3ージヒドロイミダゾ[2, 1ーb]オキサゾール  
収率53%、融点 236.0ー238.7℃。

#### 【0968】

1ー(4ーヒドロキシフェニル)ピペリジンー4ーカルボン酸エチルエステルを用い、実施例136と同様にして、実施例140の化合物を製造した。

## 【0969】

## 実施例 140

(R)-1-[4-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメトキシ)フェニル]ピペリジン-4-カルボン酸エチルエステル

収率 30%、融点 208.2-211.5℃。

## 【0970】

## 実施例 141

(R)-2-メチル-6-ニトロ-2-{4-[4-(4-トリフルオロメトキシフェノキシ)ピペリジン-1-イル]フェノキシメチル}-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾールの製造

4-[4-(4-トリフルオロメトキシフェノキシ)ピペリジン-1-イル]フェノール (17.4 g、49.0ミリモル) を DMF (150 ml) に溶解した。この反応液に室温下水素化ナトリウム (2.15 g、53.8ミリモル) を加え、80℃に昇温しつつ20分加熱撹拌した。これを氷冷し、実施例12で製造した(R)-2-クロロ-1-(2-メチルオキシラニルメチル)-4-ニトロイミダゾール (14.9 g、68.6ミリモル) を加え、80℃に昇温しつつ更に20分加熱撹拌した。反応液に氷水を加え、激しく撹拌し、析出物を濾取し、水洗した。これを塩化メチレンに溶解し、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過した。得られた濾液を減圧下にて濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/酢酸エチル=10/1) で分離精製し、更に塩化メチレン/酢酸エチルによる結晶化により淡黄色粉末の(R)-2-メチル-6-ニトロ-2-{4-[4-(4-トリフルオロメトキシフェノキシ)ピペリジン-1-イル]フェノキシメチル}-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール (14.3 g、収率55%) を得た。

MS 535 (M+1)<sup>+</sup>

光学純度 99.9% ee

$[\alpha]_D^{28} = -9.94^\circ$  (濃度: 1.006, CHCl<sub>3</sub>)

融点 194.5-196℃

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.77 (3H, s), 1.87–2.00 (2H, m), 2.05–2.16 (2H, m), 2.95–3.05 (2H, m), 3.32–3.41 (2H, m), 4.02 (1H, d,  $J=10.2\text{ Hz}$ ), 4.04 (1H, d,  $J=10.2\text{ Hz}$ ), 4.18 (1H, d,  $J=10.2\text{ Hz}$ ), 4.36–4.45 (1H, m), 4.49 (1H, d,  $J=10.2\text{ Hz}$ ), 6.74–6.81 (2H, m), 6.87–6.94 (4H, m), 7.11–7.16 (2H, m), 7.55 (1H, s)。

【0971】

#### 実施例 142

(R)-2-メチル-6-ニトロ-2-{4-[4-(4-トリフルオロメトキシフェニル)ピペラジン-1-イル]フェノキシメチル}-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾールの製造

4-[4-(4-トリフルオロメトキシフェニル)ピペラジン-1-イル]フェノール (1.7 g、5.02 mmol) を DMF (20 ml) に溶解した。この溶液に室温下水素化ナトリウム (221 mg、5.53 mmol) を加え、80℃に昇温しつつ20分加熱撹拌した。これを氷冷し、実施例 12 で製造した (R)-2-クロロ-1-(2-メチルオキシラニルメチル)-4-ニトロイミダゾール (1.2 g、5.53 mmol) を加え、80℃に昇温しつつ更に20分加熱撹拌した。反応液に氷水を加え、激しく撹拌し、析出物を濾取し、水洗した。これを塩化メチレンに溶解し、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濾過した。得られた濾液を減圧下にて濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/酢酸エチル=10/1) で分離精製し、更に酢酸エチルから再結晶を行い、淡黄色粉末の (R)-2-メチル-6-ニトロ-2-{4-[4-(4-トリフルオロメトキシフェニル)ピペラジン-1-イル]フェノキシメチル}-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール (1.02 g、収率 39%) を得た。

MS 519 ( $\text{M}^+$ )

光学純度 >99 % ee

$[\alpha]_D^{28} = -18.02^\circ$  (濃度: 1.160,  $\text{CHCl}_3$ )

融点 262.5-265℃。

【0972】

実施例 143

(R)-4-[4-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメトキシ)フェニル]ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルの製造

4-(4-ヒドロキシフェニル)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (1.07 g、3.86 ミリモル) を DMF 10 ml に溶解した。この溶液に室温下水素化ナトリウム (185 mg、4.63 ミリモル) を加え、80℃ に昇温しつつ 20 分加熱撹拌した。これを氷冷し、実施例 12 で製造した (R)-2-クロロ-1-(2-メチルオキシラニルメチル)-4-ニトロイミダゾール 923 mg (4.24 ミリモル) を加え、80℃ に昇温しつつ更に 20 分加熱撹拌した。反応液に氷水を加え、激しく撹拌し、析出物を濾取し、水洗した。これを塩化メチレンに溶解し、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過した。得られた濾液を減圧下にて濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/メタノール=200/1) で分離精製し、更に酢酸エチル/ジイソプロピルエーテルによる結晶化により白色粉末の (R)-4-[4-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメトキシ)フェニル]ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (857 mg、収率 48%) を得た。

MS 458 ( $M^+$ )

光学純度 >99 % ee

$[\alpha]_D^{28} = -1.07^\circ$  (濃度: 1.028,  $\text{CHCl}_3$ )

融点 227.5-228.3℃ (分解)。

【0973】

対応する出発原料を用い、実施例 143 と同様にして、実施例 144 の化合物を製造した。

【0974】

## 実施例 144

(R) - 4 - [4 - (2 - メチル - 6 - ニトロ - 2, 3 - ジヒドロイミダゾ [2, 1 - b] オキサゾール - 2 - イルメトキシ) フェニル] - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル

MS 438 (M - 18) +

融点 183.0 - 189.0 °C (分解)。

【0975】

## 実施例 145

(R) - 4 - [4 - (2 - メチル - 6 - ニトロ - 2, 3 - ジヒドロイミダゾ [2, 1 - b] オキサゾール - 2 - イルメトキシ) ベンゾイル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステルの製造

4 - (4 - ヒドロキシベンゾイル) ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (6.6 g、21.5 ミリモル) を DMF 50 ml に溶解した。この溶液に室温下水素化ナトリウム (991 mg、24.8 ミリモル) を加え、80 °C に昇温しつつ 20 分加熱攪拌した。これを氷冷し、実施例 12 で製造した (R) - 2 - クロロ - 1 - (2 - メチル - 2 - オキシラニルメチル) - 4 - ニトロイミダゾール 5.16 (23.7 ミリモル) を加え、80 °C に昇温しつつ更に 20 分加熱攪拌した。反応液に氷水を加え、激しく攪拌し、析出物を濾取し、水洗した。これを塩化メチレンに溶解し、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過した。得られた濾液を減圧下にて濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/メタノール = 100/1) で分離精製し、更に塩化メチレン/ジイソプロピルエーテルによる結晶化により白色粉末の (R) - 4 - [4 - (2 - メチル - 6 - ニトロ - 2, 3 - ジヒドロイミダゾ [2, 1 - b] オキサゾール - 2 - イルメトキシ) ベンゾイル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (7.35 g、収率 70%) を得た。

MS 488 (M + 1) +

融点 222.5 - 224.0 °C。

【0976】

## 実施例 146

(R) - 4 - [2-クロロ-4-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメトキシ)フェニル]ピペラジーン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルの製造

4-(2-クロロ-4-ヒドロキシフェニル)ピペラジーン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (2.7 g、8.63 ミリモル) を DMF 20 ml に溶解した。この溶液に室温下水素化ナトリウム (397 mg、9.92 ミリモル) を加え、80℃ に昇温しつつ 20 分加熱攪拌した。これを氷冷し、実施例 12 で製造した (R) - 2-クロロ-1-(2-メチル-2-オキシラニルメチル)-4-ニトロイミダゾール (2.1 g、9.50 ミリモル) を加え、80℃ に昇温しつつ更に 20 分加熱攪拌した。反応液に氷水を加え、激しく攪拌し、析出物を濾取し、水洗した。これを塩化メチレンに溶解し、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過した。得られた濾液を減圧下にて濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/メタノール=200/1) で分離精製し、更に塩化メチレン/酢酸エチルによる結晶化により白色粉末の (R) - 4 - [2-クロロ-4-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメトキシ)フェニル]ピペラジーン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (2.34 g、収率 55%) を得た。

MS 493 (M<sup>+</sup>)

融点 207.0-209.5℃。

【0977】

実施例 147

(R) - 4 - [3-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメトキシ)フェニル]ピペラジーン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルの製造

4-(3-ヒドロキシフェニル)ピペラジーン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (3.23 g、11.6 ミリモル) を DMF 40 ml に溶解した。この溶液に室温下水素化ナトリウム 557 mg (13.9 ミリモル) を加え、70℃ に昇温しつつ 20 分加熱攪拌した。これを氷冷し、実施例 12 で製造した (R) - 2-クロロ-1-(2-メチル-2-オキシラニルメチル)-4-ニトロイ



ミダゾール 2.78 g (12.8 ミリモル) を加え、80℃に昇温しつつ更に 20 分加熱攪拌した。反応液に氷水を加え、激しく攪拌し、析出物を濾取し、水洗した。これを塩化メチレンに溶解し、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濾過した。得られた濾液を減圧下にて濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/メタノール=100/1) で分離精製し、更に塩化メチレン-酢酸エチルによる結晶化を行い、濾取後、減圧乾燥することにより白色粉末の (R)-4-[3-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ [2,1-b] オキサゾール-2-イルメトキシ) フェニル] ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (1.4 g、収率 26%) を得た。

MS 459 (M<sup>+</sup>)

融点 179.5-182.0℃。

#### 【0978】

##### 実施例 148

(R)-4-[4-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ [2,1-b] オキサゾール-2-イルメトキシ) フェニル] ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルの製造

4-(4-ヒドロキシフェニル) ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (13.5 g、48.8 ミリモル) を DMF 100 ml に溶解した。この溶液に室温下水素化ナトリウム (2.15 g、53.7 ミリモル) を加え、70℃に昇温しつつ 20 分加熱攪拌した。これを氷冷し、実施例 12 で製造した (R)-2-クロロ-1-(2-メチル-2-オキシラニルメチル)-4-ニトロイミダゾール (10.6 g、48.8 ミリモル) を加え、80℃に昇温しつつ更に 20 分加熱攪拌した。反応液に氷水を加え、激しく攪拌し、析出物を濾取し、水洗した。これを塩化メチレンに溶解し、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過した。得られた濾液を減圧下にて濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/メタノール=100/1) で分離精製し、更に塩化メチレン-酢酸エチルによる結晶化を行い、濾取後、減圧乾燥することにより白色粉末の (R)-4-[4-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-

ージヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2-イルメトキシ) フェニル]  
] ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (9.9 g、収率 44%) を得た。

光学純度 >99.5% ee

$[\alpha]_D^{28} = -10.85^\circ$  (濃度: 1.014, CHCl<sub>3</sub>)

MS 459 (M<sup>+</sup>)

融点 230-232°C

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

1.48 (9H, s), 1.76 (3H, s), 2.99-3.03 (4H, m), 3.54-3.59 (4H, m), 4.02 (1H, d, J=10.2 Hz), 4.04 (1H, d, J=10.1 Hz), 4.18 (1H, d, J=10.1 Hz), 4.49 (1H, d, J=10.2 Hz), 6.76-6.81 (2H, m), 6.85-6.89 (2H, m), 7.58 (1H, s)。

【0979】

#### 実施例 149

(R)-[4-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2-イルメトキシ) フェニル] ピペラジン二塩酸塩の製造

実施例 148 で製造した (R)-4-[4-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2-イルメトキシ) フェニル] ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (300 mg、0.65 ミリモル) をトリフルオロ酢酸 5 ml に溶解し、3 時間室温で攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣をメタノールに溶解した。これに飽和塩化水素酢酸エチル溶液を 5 ml 加え、析出物を濾取後、減圧乾燥することにより、淡黄色粉末の (R)-[4-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2-イルメトキシ) フェニル] ピペラジン二塩酸塩 (279 mg、収率 99%) を得た。

MS 359 (M<sup>+</sup>)

融点 212-220°C (分解)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:

1. 67 (3H, s), 3. 22-3. 31 (8H, m), 4. 18 (1H, d,  $J=10.9$  Hz), 4. 23 (2H, s), 4. 37 (1H, d,  $J=10.9$  Hz), 6. 85 (2H, d,  $J=9.1$  Hz), 7. 00 (2H, d,  $J=9.1$  Hz), 8. 16 (1H, s), 9. 37 (3H, br)。

## 【0980】

## 実施例 150

(R)-2-メチル-6-ニトロ-2-{4-[4-(4-トリフルオロメチルベンジル)ピペラジン-1-イル]フェノキシメチル}-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾールの製造

実施例 148 で製造した (R)-4-[4-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメトキシ)フェニル]ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (800 mg、1.74 mmol) 及びトリフルオロ酢酸 (3 ml) の混合物を 7 時間室温で撹拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣を塩化メチレン 10 ml に溶解し、トリエチルアミン 3 ml (21.52 mmol) を加え、室温下にて 5 分撹拌した後、減圧下にて濃縮した。残渣をメタノール 10 ml に溶解し、氷冷下 4-トリフルオロメチルベンズアルデヒド (910 mg、5.23 mmol)、シアノトリヒドロホウ酸ナトリウム (328 mg、5.23 mmol) 及び酢酸 0.33 ml (5.23 mmol) を加え、室温まで昇温させ終夜撹拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、塩化メチレンを加え撹拌して塩化メチレンで抽出した。有機相を硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過した。得られた濾液を減圧下にて濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/メタノール=200/1) により分離精製することにより、微黄色粉末の (R)-2-メチル-6-ニトロ-2-{4-[4-(4-トリフルオロメチルベンジル)ピペラジン-1-イル]フェノキシメチル}-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール (667 mg、収率 74%) を得た。

融点 205.5-207℃。

## 【0981】

## 実施例 151

(R)-4-[4-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメトキシ)フェニル]ピペラジーン-1-カルボン酸エチルエステルの製造

実施例 148 で製造した (R)-4-[4-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメトキシ)フェニル]ピペラジーン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル (300 mg、0.65 ミリモル) を塩化メチレン 5 ml に溶解し、トリフルオロ酢酸 5 ml を加え、3 時間室温で攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、塩化メチレン 5 ml 及びトリエチルアミン 2 ml を加え、続いてクロロギ酸エチル (0.11 ml、1.31 ミリモル) を加え室温で 1 時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、塩化メチレンで抽出後、有機相を飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過した。得られた濾液を減圧下にて濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/メタノール=200/1) により分離精製し、塩化メチレン-イソプロピルエーテルより結晶化を行い、濾取後、減圧乾燥することにより、白色粉末の (R)-4-[4-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメトキシ)フェニル]ピペラジーン-1-カルボン酸エチルエステル (182 mg、収率 65%) を得た。

$[\alpha]_D^{28} = -9.86^\circ$  (濃度: 1.014,  $\text{CHCl}_3$ )。

MS 431 ( $\text{M}^+$ )

融点 210.5-212.0 $^\circ\text{C}$ 。

#### 【0982】

##### 実施例 152

(R)-4-[4-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメトキシ)フェニル]ピペラジーン-1-カルボン酸 4-クロロベンジルエステルの製造

実施例 148 で製造した (R)-4-[4-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメトキシ)フェニル]ピペラジーン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル (300 mg、0.65 ミリモル) を塩化メチレン 5 ml に溶解し、トリフルオロ酢酸 5 ml を加え

、3時間室温で撹拌した。反応液を減圧下濃縮し、塩化メチレン及びトリエチルアミンを2mlずつ加えた。室温5分撹拌した後、減圧下濃縮し、残渣をDMF 15mlに溶解した。そこへ4-クロロベンジルアルコール (186mg、1.31ミリモル)、1, 1'-カルボニルジイミダゾール (212mg、1.31ミリモル) をDMF 5mlに溶解し3時間室温で撹拌した混合物を加え、室温で終夜撹拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出後、有機相を飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過した。得られた濾液を減圧下にて濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/メタノール=200/1) により分離精製した。塩化メチレン-イソプロピルエーテルより結晶化を行い、濾取後減圧乾燥することにより、微黄色粉末の (R) -4-[4-(2-メチル-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2-イルメトキシ) フェニル] ピペラジーン-1-カルボン酸4-クロロベンジルエステル (313mg、収率91%) を得た。

$[\alpha]_D^{28} = -10.84^\circ$  (濃度: 1.006, CHCl<sub>3</sub>)

MS 527 (M<sup>+</sup>)

融点 184.5-187.5℃。

#### 【0983】

対応する出発原料を用い、実施例152と同様にして、実施例153の化合物を製造した。

#### 【0984】

##### 実施例153

(R) -4-[4-(2-メチル-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2-イルメトキシ) フェニル] ピペラジーン-1-カルボン酸5-クロロベンゾフラン-2-イルメチルエステル

収率79%、融点 195-197℃。

#### 【0985】

実施例143で製造した (R) -4-[4-(2-メチル-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2-イルメトキシ) フェニル] ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル、実施例144で製

造した (R) - 4 - [4 - (2 - メチル - 6 - ニトロ - 2, 3 - ジヒドロイミダゾ [2, 1 - b] オキサゾール - 2 - イルメトキシ) フェニル] - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル、実施例 145 で製造した (R) - 4 - [4 - (2 - メチル - 6 - ニトロ - 2, 3 - ジヒドロイミダゾ [2, 1 - b] オキサゾール - 2 - イルメトキシ) ベンゾイル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル、又は実施例 147 で製造した (R) - 4 - [3 - (2 - メチル - 6 - ニトロ - 2, 3 - ジヒドロイミダゾ [2, 1 - b] オキサゾール - 2 - イルメトキシ) フェニル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステルを用い、実施例 152 と同様にして、実施例 154 ~ 実施例 158 の化合物を製造した。

#### 【0986】

##### 実施例 154

(R) - 4 - [4 - (2 - メチル - 6 - ニトロ - 2, 3 - ジヒドロイミダゾ [2, 1 - b] オキサゾール - 2 - イルメトキシ) フェニル] ピペリジン - 1 - カルボン酸 4 - トリフルオロメトキシベンジルエステル  
収率 54%、融点 202.5 - 204℃。

#### 【0987】

##### 実施例 155

(R) - 4 - [4 - (2 - メチル - 6 - ニトロ - 2, 3 - ジヒドロイミダゾ [2, 1 - b] オキサゾール - 2 - イルメトキシ) フェニル] - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン - 1 - カルボン酸 4 - トリフルオロメトキシベンジルエステル  
収率 67%、融点 174.3 - 174.8℃。

#### 【0988】

##### 実施例 156

(R) - 4 - [4 - (2 - メチル - 6 - ニトロ - 2, 3 - ジヒドロイミダゾ [2, 1 - b] オキサゾール - 2 - イルメトキシ) ベンゾイル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 4 - トリフルオロメトキシベンジルエステル  
収率 86%、融点 168.5 - 172℃。

## 【0989】

## 実施例 157

(R) - 4 - [4 - (2 - メチル - 6 - ニトロ - 2, 3 - ジヒドロイミダゾ [2, 1 - b] オキサゾール - 2 - イルメトキシ) ベンゾイル] ピペラジーン - 1 - カルボン酸エチルエステル

収率 85%、融点 132 - 135℃。

## 【0990】

## 実施例 158

(R) - 4 - [3 - (2 - メチル - 6 - ニトロ - 2, 3 - ジヒドロイミダゾ [2, 1 - b] オキサゾール - 2 - イルメトキシ) フェニル] ピペラジーン - 1 - カルボン酸 4 - トリフルオロメトキシベンジルエステル

収率 50%、融点 136.5 - 138℃。

## 【0991】

## 実施例 159

(R) - 2 - メチル - 6 - ニトロ - 2 - {4 - [4 - (4 - トリフルオロメトキシベンジル) ピペラジーン - 1 - イル] フェノキシメチル} - 2, 3 - ジヒドロイミダゾ [2, 1 - b] オキサゾールの製造

実施例 148 で製造した (R) - 4 - [4 - (2 - メチル - 6 - ニトロ - 2, 3 - ジヒドロイミダゾ [2, 1 - b] オキサゾール - 2 - イルメトキシ) フェニル] ピペラジーン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステル (4.22 g、9.60 ミリモル) を塩化メチレン 10 ml に溶解し、トリフルオロ酢酸 30 ml を加え 5 時間室温で攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、塩化メチレン及びトリエチルアミンを 10 ml ずつ加えた。これを室温で 5 分攪拌した後、減圧下濃縮した。残渣をジクロロエタンに溶解し、氷冷下に 4 - トリフルオロメトキシベンズアルデヒド (1.64 ml、11.5 ミリモル) 及びトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (3.05 g、14.4 ミリモル) を加え、室温まで昇温した後、終夜攪拌した。これに飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び塩化メチレンを加えて攪拌し、塩化メチレンで抽出した。有機相を硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過した。得られた濾液を減圧下にて濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフ

ィー（塩化メチレン／メタノール＝200／1）により分離精製した。塩化メチレン－酢酸エチルより結晶化を行い、濾取後減圧乾燥することにより、微黄色粉末の（R）－2－メチル－6－ニトロ－2－〔4－〔4－（4－トリフルオロメトキシベンジル）ピペラジン－1－イル〕フェノキシメチル〕－2，3－ジヒドロイミダゾ〔2，1－b〕オキサゾール（3.23 g、収率63%）を得た。

光学純度 >99.5% ee

$[\alpha]_D^{28} = -8.25^\circ$ （濃度：1.018, CHCl<sub>3</sub>）

MS 533 (M<sup>+</sup>)

融点 213.5－217℃。

#### 【0992】

実施例159の化合物は、下記実施例160でも製造した。

#### 【0993】

##### 実施例160

（R）－2－メチル－6－ニトロ－2－〔4－〔4－（4－トリフルオロメトキシベンジル）ピペラジン－1－イル〕フェノキシメチル〕－2，3－ジヒドロイミダゾ〔2，1－b〕オキサゾールの製造

4－〔4－（4－トリフルオロメトキシベンジル）ピペラジン－1－イル〕フェノール 3.36 g（9.54ミリモル）をDMF 20 mlに溶解した。この溶液に、室温下水素化ナトリウム 420 mg（10.5ミリモル）を加え、80℃に昇温しつつ15分加熱撹拌した。これを氷冷し、実施例12で製造した（R）－2－クロロ－1－（2－メチル－2－オキシラニルメチル）－4－ニトロイミダゾール 2.18 g（10.0ミリモル）を加え、80℃に昇温しつつ更に15分加熱撹拌した。反応液に氷水を加え、激しく撹拌した後、析出物を濾取し、水洗した。これを塩化メチレンに溶解し、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濾過した。得られた濾液を減圧下にて濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（塩化メチレン／メタノール＝100／1）で分離精製し、更に塩化メチレン－酢酸エチルによる結晶化を行い、濾取後乾燥することにより淡黄色粉末の（R）－2－メチル－6－ニトロ－2－〔4－〔4－（4－トリフルオロメトキシベンジル）ピペラジン－1－イル〕フェノキシメチル〕－



2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール (2.0 g、収率 40%) を得た。

#### 【0994】

実施例 143 で製造した (R)-4-[4-(2-メチル-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2-イルメトキシ) フェニル] ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル、実施例 144 で製造した (R)-4-[4-(2-メチル-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2-イルメトキシ) フェニル]-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル又は実施例 145 で製造した (R)-4-[4-(2-メチル-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2-イルメトキシ) ベンゾイル] ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルを用い、実施例 159 と同様にして、実施例 161 ~ 実施例 163 の化合物を製造した。

#### 【0995】

##### 実施例 161

(R)-2-メチル-6-ニトロ-2-{4-[1-(4-トリフルオロメトキシベンジル) ピペリジン-4-イル] フェノキシメチル}-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール

収率 45%、融点 186-188℃。

#### 【0996】

##### 実施例 162

(R)-2-メチル-6-ニトロ-2-{4-[1-(4-トリフルオロメトキシベンジル)-3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジン-4-イル] フェノキシメチル}-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール

収率 61%、融点 168-174℃。

#### 【0997】

##### 実施例 163

(R)-4-[4-(2-メチル-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2-イルメトキシ) ベンゾイル]-1-(4-トリフ

ルオロメトキシベンジル) ピペラジン

収率 83%、融点 155-156℃。

【0998】

実施例 164

(R)-4-[4-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメトキシ)フェニル]ピペラジン-1-カルボン酸 4-トリフルオロメトキシベンジルアミドの製造

実施例 148 で製造した (R)-4-[4-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメトキシ)フェニル]ピペラジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル (120 mg, 0.26 mmol) を塩化メチレン 5 ml に溶解し、トリフルオロ酢酸 5 ml を加え 3 時間室温で攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、塩化メチレン及びトリエチルアミン 2 ml ずつを加えた。これを室温 5 分攪拌した後、減圧下濃縮し、残渣を DMF 10 ml に溶解した。そこへ 4-トリフルオロメトキシベンジルアミン (125 mg, 0.65 mmol)、1,1'-カルボニルジイミダゾール (110 mg, 0.68 mmol) を DMF 5 ml に溶解し、3 時間室温で攪拌した混合物を加え、室温で終夜攪拌した。反応液を水にあげ、酢酸エチルで抽出後、有機相を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過した。得られた濾液を減圧下にて濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/メタノール=200/1) により分離精製した。塩化メチレン-イソプロピルエーテルより結晶化を行い、濾取後減圧乾燥することにより、白色粉末の (R)-4-[4-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメトキシ)フェニル]ピペラジン-1-カルボン酸 4-トリフルオロメトキシベンジルアミド (48 mg、収率 32%) を得た。

MS 558 (M-18)<sup>+</sup>

融点 166.5-168.5℃。

【0999】

実施例 165

(R) - 2 - メチル - 6 - ニトロ - 2 - { 4 - [ 4 - ( 4 - トリフルオロメトキシベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル] フェノキシメチル } - 2, 3 - ジヒドロイミダゾ [ 2, 1 - b ] オキサゾールの製造

実施例 148 で製造した (R) - 4 - [ 4 - ( 2 - メチル - 6 - ニトロ - 2, 3 - ジヒドロイミダゾ [ 2, 1 - b ] オキサゾール - 2 - イルメトキシ) フェニル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステル ( 300 mg、0. 65 ミリモル) を塩化メチレン 5 ml に溶解し、これにトリフルオロ酢酸 5 ml を加え、5 時間室温で攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、塩化メチレン 10 ml 及びトリエチルアミン 2 ml を加え、続いて 4 - トリフルオロメトキシベンゾイルクロリド ( 0. 15 ml、0. 98 ミリモル) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液を水にあげ、塩化メチレンで抽出後、有機相を飽和食塩水で洗浄した。これを硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過し、得られた濾液を減圧下にて濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( 塩化メチレン / 酢酸エチル = 10 / 1 ) により分離精製した。塩化メチレン - ジイソプロピルエーテルより結晶化を行い、濾取後減圧乾燥することにより、白色粉末の (R) - 2 - メチル - 6 - ニトロ - 2 - { 4 - [ 4 - ( 4 - トリフルオロメトキシベンゾイル) ピペラジン - 1 - イル] フェノキシメチル } - 2, 3 - ジヒドロイミダゾ [ 2, 1 - b ] オキサゾール ( 263 mg、収率 74 % ) を得た。

MS 547 (M<sup>+</sup>)

融点 201. 5 - 203. 2 °C。

【1000】

実施例 166

(R) - 2 - メチル - 6 - ニトロ - 2 - [ 4 - ( 1 - オキソチオモルホリン - 4 - イル) フェノキシメチル ] - 2, 3 - ジヒドロイミダゾ [ 2, 1 - b ] オキサゾールの製造

実施例 137 で製造した (R) - 2 - メチル - 6 - ニトロ - 2 - [ 4 - (チオモルホリン - 4 - イル) フェノキシメチル ] - 2, 3 - ジヒドロイミダゾ [ 2, 1 - b ] オキサゾール ( 85 mg、0. 23 ミリモル) を塩化メチレン 5 ml に溶解した。これに *m* - クロロ過安息香酸 ( 59 mg、0. 24 ミリモル) を加え

、室温で20分撈拌した。反応液を塩化メチレンで希釈し、チオ硫酸ナトリウム水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後濾過した。得られた濾液を減圧下にて濃縮した。残渣に塩化メチレン-イソプロピルエーテルによる結晶化を行い、濾取後乾燥することにより、白色粉末の(R)-2-メチル-6-ニトロ-2-[4-(1-オキソチオモルホリン-4-イル)フェノキシメチル]-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール(59mg、収率67%)を得た。

MS 392 (M<sup>+</sup>)

融点 198-200℃。

#### 【1001】

##### 実施例167

N-メチル-N-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチル)-2-(4-トリフルオロメトキシフェノキシ)エチルアミンの製造

実施例6で製造した2-クロロ-1-(2-メチル-2-オキシラニルメチル)-4-ニトロイミダゾール(84mg、0.39ミリモル)、N-メチル-2-(4-トリフルオロメトキシフェノキシ)エチルアミン(100mg、0.43ミリモル)及びDMF(1ml)の混合物を65-70℃にて8時間撈拌した。反応液を室温に戻し、水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムにより乾燥した後、濾過した。濾液を減圧下にて濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン/酢酸エチル=20/1)により精製して黄色油状物質を得た。

#### 【1002】

この黄色油状物質をDMF 1mlに溶解し、水素化ナトリウム(11mg、0.28ミリモル)を加え、室温下にて1時間撈拌した。反応液に氷水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機相を飽和食塩水で洗浄して硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過した。得られた濾液を減圧下にて濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン/酢酸エチル=10/1)により精製し、塩化メチレン-ジイソプロピルエーテルより結晶化を行い、白色粉末のN-メチル-N

— (2-メチル-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2-イルメチル) — 2 — (4-トリフルオロメトキシフェノキシ) エチルアミン (34 mg、収率 21%) を得た。

融点 86.4–89.2℃。

### 【1003】

#### 実施例 168

N-メチル-N- {2- [N-メチル- (2-メチル-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2-イルメチル) アミノ] エチル} カルバミン酸 tert-ブチルエステルの製造

2-クロロ-4-ニトロ-1H-イミダゾール (5.97 g、27.43 ミリモル)、N-メチル- {2- [N-メチル- (2-メチル-2-オキシラニルメチル) アミノ] エチル} カルバミン酸 tert-ブチルエステル (10.53 g、40.76 ミリモル)、トリエチルアミン (0.76 ml、5.49 ミリモル) 及び 1-プロパノール (60 ml) の混合物を 5 時間加熱還流した。反応液を室温に戻し、減圧下にて濃縮した。残渣に水を加え、塩化メチレンにより抽出し、飽和食塩水により洗浄後、硫酸ナトリウムにより乾燥し、濾過した。濾液を減圧下にて濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/メタノール=20/1) により精製して黄色油状物質を得た。

### 【1004】

この黄色油状物質を 1, 4-ジオキサン 200 ml に溶解し、水素化ナトリウム (500 mg、12.5 ミリモル) を加え、終夜加熱還流した。反応液を室温に戻し、減圧下にて濃縮した。残渣に氷水を加え、塩化メチレンにより抽出し、飽和食塩水により洗浄後、硫酸ナトリウムにより乾燥した後、減圧濾過した。濾液を減圧下にて濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/メタノール=20/1) により精製し、白色粉末結晶の N-メチル-N- {2- [N-メチル- (2-メチル-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2-イルメチル) アミノ] エチル} カルバミン酸 tert-ブチルエステル (1.94 g、収率 13%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm:

1. 45 (9H, s), 1. 58 (3H, s), 2. 38 (3H, s), 2. 57-2. 69 (3H, m), 2. 79 (3H, s), 2. 89 (1H, d, J = 14. 9 Hz), 3. 15-3. 25 (2H, bm), 3. 85 (1H, d, J = 14. 9 Hz), 4. 33 (1H, br), 7. 52 (1H, s)。

### 【1005】

#### 実施例 169

(S)-N-メチル-N-(2-メチル-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ[2, 1-b]オキサゾール-2-イルメチル)-[2-{4-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピペラジン-1-イル}エチル]アミンの製造

実施例 12 で製造した (R)-2-クロロ-1-(2-メチル-2-オキシラニルメチル)-4-ニトロイミダゾール (523 mg、2. 41 ミリモル) 及び N-メチル-2-[4-(4-トリフルオロメチルフェニル)ピペラジン-1-イル]エチルアミン (900 mg、3. 13 ミリモル) を DMF 15 ml に加え、70-80℃にて5時間攪拌した。反応液を室温に戻し、水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムにより乾燥した後、濾過した。濾液を減圧下にて濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/酢酸エチル=20/1) により精製して黄色油状物質を得た。

### 【1006】

この黄色油状物質を DMF 15 ml に溶解し、水素化ナトリウム (115 mg、2. 89 ミリモル) を加え、室温下で1時間攪拌した。反応液に氷水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機相を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過した。得られた濾液を減圧下にて濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/酢酸エチル=10/1) により精製し、塩化メチレン-ジイソプロピルエーテルより結晶化を行い、白色粉末の (S)-N-メチル-(2-メチル-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ[2, 1-b]オキサゾール-2-イルメチル)-[2-{4-(4-トリフルオロメチルフェニル)ピペラジン-1-イル}エチル]アミン (173 mg、収率15%) を得た。

MS 468 (M<sup>+</sup>)

融点 148.0-150.5℃。

【1007】

対応する出発原料を用い、実施例169と同様にして、実施例170～実施例177の化合物を製造した。

【1008】

実施例170

(S)-N-メチル-N-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチル)-2-(4-トリフルオロメチルフェノキシ)エチルアミン

白色粉末、収率12%

MS 399 (M-H) +

融点 123.0-126.0℃。

【1009】

実施例171

(S)-N-メチル-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチル)-2-(4-トリフルオロメトキシフェノキシ)エチルアミン

白色粉末、収率45%

MS 416 (M<sup>+</sup>)

融点 112.5-115.0℃。

【1010】

実施例172

(S)-N,N'-ジメチル-N-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチル)-N'-(4-トリフルオロメチルフェニル)-1,2-エチレンジアミン

白色粉末、収率24%

MS 413 (M<sup>+</sup>)

融点 135.5-137.5℃。

【1011】

## 実施例 173

(S)-4-[2-(N-メチル-2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチルアミノ)エチル]ピペラジーン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

白色粉末、収率 30%

MS 425 (M+H)<sup>+</sup>

融点 149.5-151.8℃。

【1012】

## 実施例 174

(S)-N-ベンジル-N-[2-(4-トリフルオロメトキシフェノキシ)エチル]-2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチルアミン

白色粉末、収率 25%

融点 96.5-97℃。

【1013】

## 実施例 175

(S)-N-メチル-N-[3-(4-トリフルオロメトキシフェノキシ)プロピル]-2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチルアミン

白色粉末、収率 50%

融点 92-95℃。

【1014】

## 実施例 176

(S)-N-メチル-N-[2-(4-クロロフェノキシ)エチル]-2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチルアミン

白色粉末、収率 27%

融点 130.5-132℃。

【1015】



## 実施例 177

(S) -N-メチル-N-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチル)-2-[4-(4-トリフルオロメチルフェノキシ)ピペリジン-1-イル]エチルアミン

淡茶粉末、収率 26%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.58 (3H, s), 1.70-1.85 (2H, m), 1.98 (2H, br), 2.37 (3H, s), 2.25-2.50 (4H, m), 2.50-2.80 (5H, m), 2.90 (1H, d,  $J=14.9\text{ Hz}$ ), 3.85 (1H, d,  $J=9.5\text{ Hz}$ ), 4.37 (1H, m), 4.52 (1H, d,  $J=14.9\text{ Hz}$ ), 7.42 (2H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.52 (1H, s), 7.53 (2H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ )。

【1016】

## 実施例 178

N-(2-エトキシカルボニルフェニル)-2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチルアミンの製造

2-クロロ-4-ニトロ-1H-イミダゾール (891mg、6.04ミリモル)、1-(2-メチル-2-オキシラニルメチル)-1H-ベンゾ[d][1,3]オキサジン-2,4-ジオン (1.41g、6.04ミリモル)、酢酸ナトリウム (545mg、6.64ミリモル) 及びエタノール (10ml) の混合物を 10 時間、加熱還流した。反応液を室温に戻し、減圧下にて濃縮した。残渣に水を加え、塩化メチレンにより抽出し、飽和食塩水により洗浄し、硫酸ナトリウムにより乾燥した後、濾過した。濾液を減圧下にて濃縮し、残渣を 1,4-ジオキサン 20ml に溶解し、水素化ナトリウム (219mg、5.48ミリモル) を加え、5 時間加熱還流した。反応液を室温に戻し、減圧下にて濃縮した。残渣に氷水を加え、析出物を濾取した。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/酢酸エチル=20/1) により精製し、白色粉末結晶の N-(2-エトキシカルボニルフェニル)-2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチルアミン (1.15g

、収率55%)を得た。

融点 162.5-163.2℃。

#### 【1017】

##### 実施例179

(S)-1-[2-ヒドロキシ-3-(N-メチル-ベンジルアミノ)-2-メチルプロピル]-2-クロロ-4-ニトロイミダゾールの製造

実施例12で製造した(R)-2-クロロ-1-(2-メチルオキシラニルメチル)-4-ニトロイミダゾール(500mg、2.3ミリモル)、N-メチルベンジルアミン(334mg、2.76ミリモル)及びDMF(2.5ml)の混合物を60℃にて9時間攪拌した。反応液を室温に戻し、水を加え、酢酸エチルにより2回抽出した。有機相を合わせ、3回水洗し、硫酸ナトリウムにより乾燥した後、濾過した。濾液を減圧下にて濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン/酢酸エチル=1/1)により精製し、黄色オイルの(S)-1-[2-ヒドロキシ-3-(N-メチル-N-ベンジルアミノ)-2-メチルプロピル]-2-クロロ-4-ニトロイミダゾール(712mg、収率91%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.13 (3H, s), 2.37-2.57 (5H, m), 3.51 (1H, d,  $J=12.9\text{ Hz}$ ), 3.72 (1H, d,  $J=12.9\text{ Hz}$ ), 3.85 (2H, s), 7.16-7.39 (5H, m), 7.87 (1H, s)。

#### 【1018】

対応する出発原料を用い、実施例179と同様にして、実施例180～実施例187の化合物を製造した。

#### 【1019】

##### 実施例180

(S)-1-{2-ヒドロキシ-3-[N-メチル-(3-クロロベンジル)]アミノ-2-メチル}プロピル-2-クロロ-4-ニトロイミダゾール

収率98%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1. 15 (3H, s), 2. 35-2. 57 (5H, m), 3. 53 (1H, d,  $J=13.3\text{ Hz}$ ), 3. 67 (1H, d,  $J=13.3\text{ Hz}$ ), 3. 92 (2H, s), 7. 10-7. 31 (4H, m), 7. 95 (1H, s)。

【1020】

実施例 181

(S)-1-[2-ヒドロキシ-3-(N-メチル-4-クロロベンジルアミノ)-2-メチルプロピル]-2-クロロ-4-ニトロイミダゾール

収率 86%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1. 13 (3H, s), 2. 33-2. 59 (5H, m), 3. 53 (1H, d,  $J=13.2\text{ Hz}$ ), 3. 68 (1H, d,  $J=13.2\text{ Hz}$ ), 3. 92 (2H, s), 7. 19 (2H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 7. 31 (2H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 7. 96 (1H, s)。

【1021】

実施例 182

(S)-1-[2-ヒドロキシ-3-(N-メチル-4-トリフルオロメトキシベンジルアミノ)-2-メチルプロピル]-2-クロロ-4-ニトロイミダゾール

収率 98%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1. 13 (3H, s), 2. 37 (3H, s), 2. 47 (1H, d,  $J=13.9\text{ Hz}$ ), 2. 58 (1H, d,  $J=13.9\text{ Hz}$ ), 3. 58 (1H, d,  $J=13.3\text{ Hz}$ ), 3. 72 (1H, d,  $J=13.3\text{ Hz}$ ), 3. 94 (2H, s), 7. 19 (2H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 7. 31 (2H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 7. 99 (1H, s)。

【1022】

実施例 183

(S)-1-[2-ヒドロキシ-3-(N-メチル-4-トリフルオロメチルベンジルアミノ)-2-メチルプロピル]-2-クロロ-4-ニトロイミダゾール

収率100%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1. 15 (3H, s), 2. 38 (3H, s), 2. 50 (1H, d,  $J=13.9\text{ Hz}$ ), 2. 60 (1H, d,  $J=13.9\text{ Hz}$ ), 3. 65 (1H, d,  $J=13.6\text{ Hz}$ ), 3. 79 (1H, d,  $J=13.6\text{ Hz}$ ), 3. 97 (2H, s), 7. 41 (2H, d,  $J=8.2\text{ Hz}$ ), 7. 61 (2H, d,  $J=8.2\text{ Hz}$ ), 8. 00 (1H, s)。

【1023】

実施例184

(S)-1-[2-ヒドロキシ-3-(N-メチル-4-メトキシベンジルアミノ)-2-メチルプロピル]-2-クロロ-4-ニトロイミダゾール

収率85%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1. 12 (3H, s), 2. 36-2. 50 (5H, m), 3. 45 (1H, d,  $J=12.8\text{ Hz}$ ), 3. 64 (1H, d,  $J=12.8\text{ Hz}$ ), 3. 80 (3H, s), 3. 84 (2H, s), 6. 84 (2H, dd,  $J=1.9\text{ Hz}$ ,  $8.6\text{ Hz}$ ), 7. 13 (2H, dd,  $J=1.9\text{ Hz}$ ,  $8.6\text{ Hz}$ ), 7. 89 (1H, s)。

【1024】

実施例185

(S)-1-[2-ヒドロキシ-3-(N-メチル-4-ジメチルアミノベンジルアミノ)-2-メチルプロピル]-2-クロロ-4-ニトロイミダゾール

収率94%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1. 11 (3H, s), 2. 34-2. 47 (5H, m), 2. 93 (s, 6H), 3. 39 (1H, d,  $J=12.8\text{ Hz}$ ), 3. 60 (1H, d,  $J=12.8\text{ Hz}$ ), 3. 81 (2H, s), 6. 65 (2H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7. 03 (2H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7. 87 (1H, s)。

【1025】

## 実施例 186

(S)-1-[2-ヒドロキシ-3-(N-メチル-フェニルアミノ)-2-メチルプロピル]-2-クロロ-4-ニトロイミダゾール

収率 92%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.24 (3H, s), 3.06 (3H, s), 3.40 (2H, s), 4.05 (1H, d,  $J=14.2\text{ Hz}$ ), 4.13 (1H, d,  $J=14.2\text{ Hz}$ ), 6.74-6.89 (3H, m), 7.17-7.34 (2H, m), 8.04 (1H, s)。

## 【1026】

## 実施例 187

(S)-1-[2-ヒドロキシ-3-(N-メチル-4-クロロフェニルアミノ)-2-メチルプロピル]-2-クロロ-4-ニトロイミダゾール

収率 92%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.24 (3H, s), 3.04 (3H, s), 3.38 (2H, s), 4.08 (2H, s), 6.74 (2H, dd,  $J=2.1\text{ Hz}$ ,  $7.2\text{ Hz}$ ), 7.19 (2H, dd,  $J=2.1\text{ Hz}$ ,  $7.2\text{ Hz}$ ), 8.02 (1H, s)。

## 【1027】

## 実施例 188

(S)-2-(N-ベンジル-N-メチル)アミノメチル-2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾールの製造

実施例 179 で製造した (S)-1-[2-ヒドロキシ-3-(N-メチル-ベンジルアミノ)-2-メチルプロピル]-2-クロロ-4-ニトロイミダゾール (710 mg、2.1 ミリモル) 及び DMF (2.1 ml) の混合物に、氷冷下にて水素化ナトリウム (101 mg、2.51 ミリモル) を加え、同温度下にて 2 時間攪拌した。反応液に酢酸エチル 0.7 ml、水 5 ml の順に加え、析出晶を濾取した。これをイソプロピルアルコール 10 ml 中に加熱還流下にて溶解し、活性炭 28 mg を加え、20 分加熱還流を続けた。熱時濾過後、濾液にイソ

プロピルエーテル 3 ml を加え、静置し、析出晶を濾取することにより、黄色粉末結晶の (S) - 2 - (N - ベンジル - N - メチル) アミノメチル - 2 - メチル - 6 - ニトロ - 2, 3 - ジヒドロイミダゾ [2, 1 - b] オキサゾール (248 mg、収率 39%) を得た。

融点 132.5 - 133℃。

#### 【1028】

対応する出発原料を用い、実施例 188 と同様にして、実施例 189 ~ 実施例 196 の化合物を製造した。

#### 【1029】

##### 実施例 189

(S) - 2 - [N - (4 - クロロベンジル) - N - メチルアミノ] メチル - 2 - メチル - 6 - ニトロ - 2, 3 - ジヒドロイミダゾ [2, 1 - b] オキサゾール  
収率 44%、融点 129 - 129.5℃。

#### 【1030】

##### 実施例 190

(S) - 2 - [N - (3 - クロロベンジル) - N - メチルアミノ] メチル - 2 - メチル - 6 - ニトロ - 2, 3 - ジヒドロイミダゾ [2, 1 - b] オキサゾール  
収率 65%、融点 177.5 - 178.5℃。

#### 【1031】

##### 実施例 191

(S) - 2 - [N - (4 - トリフルオロメトキシベンジル) - N - メチルアミノ] メチル - 2 - メチル - 6 - ニトロ - 2, 3 - ジヒドロイミダゾ [2, 1 - b] オキサゾール  
収率 53%、融点 145 - 146℃。

#### 【1032】

##### 実施例 192

(S) - 2 - [N - (4 - トリフルオロメチルベンジル) - N - メチルアミノ] メチル - 2 - メチル - 6 - ニトロ - 2, 3 - ジヒドロイミダゾ [2, 1 - b] オキサゾール

収率 49%、融点 130-132℃。

【1033】

実施例 193

(S)-2-[N-(4-メトキシベンジル)-N-メチルアミノ]メチル-2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール  
収率 59%、融点 144-147℃。

【1034】

実施例 194

(S)-2-[N-(4-ジメチルアミノベンジル)-N-メチルアミノ]メチル-2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール  
収率 47%、融点 168-169℃。

【1035】

実施例 195

(S)-2-(N-フェニル-N-メチルアミノ)メチル-2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール  
収率 55%、融点 147-148℃。

【1036】

実施例 196

(S)-2-[N-(4-クロロフェニル)-N-メチルアミノ]メチル-2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール  
収率 34%、融点 174-175℃。

【1037】

実施例 197

(S)-4-[2-(N-メチル-2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチルアミノ)エチル]ピペラジン-1-カルボン酸 4-トリフルオロメチルベンジルエステルの製造

実施例 173 で製造した (S)-4-[2-(N-メチル-2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチル

ルアミノ) エチル] ピペラジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル (300 mg、0.71 ミリモル) を塩化メチレン 5 ml に溶解し、トリフルオロ酢酸 5 ml を加え、3 時間室温で攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、塩化メチレン及びトリエチルアミンを 2 ml ずつ加えた。室温下、5 分攪拌した後、減圧下濃縮し、残渣を DMF 15 ml に溶解した。そこへ 4-トリフルオロメチルベンジルアルコール (373 mg、2.12 ミリモル) 及び 1, 1'-カルボニルジイミダゾール (344 mg、2.12 ミリモル) を DMF 5 ml に溶解し 3 時間室温で攪拌した混合物を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出後、有機相を飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過した。得られた濾液を減圧下にて濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/メタノール=50/1) により分離精製した。塩化メチレン-イソプロピルエーテルより結晶化を行い、濾取後、減圧乾燥することにより、白色粉末の (S)-4-[2-(N-メチル-2-メチル-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2-イルメチルアミノ) エチル] ピペラジン-1-カルボン酸 4-トリフルオロメチルベンジルエステル (196 mg、収率 53%) を得た。

MS 509 (M-H<sub>2</sub>O) +

融点 77.2-76.9℃。

### 【1038】

#### 実施例 198

(S)-N-メチル-N-(2-メチル-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2-イルメチル)-2-[4-(4-トリフルオロメチルベンジル) ピペラジン-1-イル] エチルアミンの製造

実施例 173 で製造した (S)-4-[2-(N-メチル-2-メチル-6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2-イルメチルアミノ) エチル] ピペラジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル (400 mg、0.94 ミリモル) を塩化メチレン 5 ml に溶解し、トリフルオロ酢酸 5 ml を加え、5 時間室温で攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、塩化メチレン及びトリエチルアミンを 2 ml ずつ加えた。室温下、5 分攪拌した後、減圧下濃



縮した。残渣をメタノール 10 ml に溶解し、4-(トリフルオロメチル)ベンズアルデヒド (0.4 ml、2.83 ミリモル)、シアノトリヒドロホウ酸ナトリウム (178 mg、2.83 ミリモル) 及び酢酸 0.2 ml を加え、室温で 30 分攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び塩化メチレンを加え、攪拌して、塩化メチレンで抽出した。有機相を硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過した。得られた濾液を減圧下にて濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/メタノール=200/1) により分離精製した。塩化メチレン-イソプロピルエーテルより結晶化を行い、濾取後減圧乾燥することにより、白色粉末の (S)-N-メチル-N-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ [2,1-b] オキサゾール-2-イルメチル)-2-[4-(4-トリフルオロメチルベンジル)ピペラジン-1-イル]エチルアミン (307 mg、収率 68%) を得た。

MS 482 (M<sup>+</sup>)

融点 102.0-104.5°C。

### 【1039】

#### 実施例 199

(6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ [2,1-b] オキサゾール-2-イルメチル)カルバミン酸エチルエステルの製造

2,4-ジニトロ-1H-イミダゾール (0.678 g、3.92 ミリモル) 及び 2-オキシラニルメチルカルバミン酸フェニルエステル (1.04 g、5.87 ミリモル) をエタノール 20 ml に溶解し、酢酸ナトリウム (0.386 g、4.70 ミリモル) を加え、終夜加熱還流した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び塩化メチレンを加えて抽出した。硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過後、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/メタノール=50/1) で精製し、ジイソプロピルエーテルを加えた。析出物を濾取後、減圧乾燥することにより、微茶色固体の (6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ [2,1-b] オキサゾール-2-イルメチル)カルバミン酸エチルエステル (0.116 g、収率 11.6%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:

1. 15 (3H, t,  $J=7.1$  Hz), 3. 41-3. 51 (2H, m), 3. 93-4. 11 (3H, m), 4. 38 (1H, dd,  $J=8.6$  Hz, 10. 7 Hz), 5. 31-5. 47 (1H, m), 7. 52 (1H, br), 8. 13 (1H, s)。

## 【1040】

## 実施例 200

(2-メチルー6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2-イルメチル) カルバミン酸ベンジルエステルの製造

2, 4-ジニトロ-1H-イミダゾール (3 g、19ミリモル) 及び (2-メチルー2-オキシラニルメチル) カルバミン酸ベンジルエステル (4. 31 g、19ミリモル) をエタノール (20 ml) に溶解し、酢酸ナトリウム (1. 56 g、19. 0ミリモル) を加え、70℃で攪拌終夜した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び塩化メチレンを加えて抽出した。硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過後、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル=1/1、塩化メチレン/メタノール=50/1) で精製し酢酸エチルー塩化メチレンから再結晶することにより、無色固体の (2-メチルー6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2-イルメチル) カルバミン酸ベンジルエステル (0. 298 g、収率4. 7%) を得た。

融点 171. 3-172. 2℃

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm:

1. 55 (3H, s), 3. 46 (2H, d,  $J=6.3$  Hz), 4. 06 (1H, d,  $J=11.0$  Hz), 4. 25 (1H, d,  $J=11.0$  Hz), 5. 03 (2H, s), 7. 19-7. 41 (5H, m), 7. 76 (1H, t,  $J=6.3$  Hz), 8. 13 (1H, s)。

## 【1041】

## 実施例 201

(2-メチルー6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2-イル) メチルアミン・トリフルオロ酢酸塩の製造

実施例 200 で製造した (2-メチルー 6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2-イルメチル) カルバミン酸ベンジルエステル (190 mg、0.57 ミリモル)、トリフルオロ酢酸 (4 ml) 及び塩化メチレン (5 ml) の混合物を室温下にて終夜撹拌した。反応液を減圧下にて濃縮した。残渣にジエチルエーテルを加え、析出晶を濾取することにより、微黄色粉末の (2-メチルー 6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2-イル) メチルアミン・トリフルオロ酢酸塩 (120 mg、収率 67%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm:

1.35 (3H, s), 3.23 (1H, d,  $J=9.6\text{ Hz}$ ), 3.49 (1H, d,  $J=9.6\text{ Hz}$ ), 3.82-3.98 (2H, m), 7.98 (1H, s), 12.22 (1H, s)。

#### 【1042】

対応する出発原料を用い、実施例 200 と同様にして、実施例 202 ~ 実施例 204 の化合物を製造した。

#### 【1043】

##### 実施例 202

N-メチルー (2-メチルー 6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2-イルメチル) カルバミン酸ベンジルエステル

収率 14%、融点 150.3-151.6℃。

#### 【1044】

##### 実施例 203

(6-ニトロ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] オキサゾール-2-イルメチル) カルバミン酸ベンジルエステル

収率 11%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm:

3.45-3.59 (2H, m), 4.07 (1H, dd,  $J=6.6\text{ Hz}$ , 10.8 Hz), 4.39 (1H, dd,  $J=8.6\text{ Hz}$ , 10.8 Hz), 5.04 (2H, s), 5.32-5.50 (1H, m), 7.23-7.41 (5

H, m), 7.71 (1H, br), 8.13 (1H, s)。

【1045】

実施例 204

(6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチル)カルバミン酸tert-ブチルエステル

収率 27%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.43 (9H, s), 3.65 (2H, dd,  $J=4.3\text{ Hz}$ ,  $6.2\text{ Hz}$ ), 4.20 (1H, dd,  $7.0\text{ Hz}$ ,  $10.5\text{ Hz}$ ), 4.36 (1H, dd,  $J=8.6\text{ Hz}$ ,  $10.5\text{ Hz}$ ), 5.20 (1H, t,  $J=6.2\text{ Hz}$ ), 5.35-5.48 (1H, m), 7.56 (1H, s)。

【1046】

実施例 205

(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチル)カルバミン酸4-クロロベンジルエステルの製造

2,4-ジニトロ-1H-イミダゾール (0.518 g、3.28ミリモル) 及び (2-メチル-2-オキシラニルメチル)カルバミン酸4-クロロベンジルエステル (2.097 g、8.20ミリモル) を混合し、室温で攪拌終夜した。反応液にエタノール 6 ml を加え、酢酸ナトリウム (0.538 g、6.56ミリモル) を加え1時間加熱還流した。これに水を加え、析出物を濾取した。得られた固体をジエチルエーテル洗浄後、減圧乾燥することにより、無色固体の (2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチル)カルバミン酸4-クロロベンジルエステル (0.197 g、収率 16%) を得た。

融点 221.0-221.8℃。

【1047】

実施例 202 で製造した N-メチル- (2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチル)カルバミン酸ベンジルエステルを用い、実施例 201 と同様にして、実施例 206 の化合物を製

造した。

【1048】

実施例 206

N-メチル-2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ [2,1-b]  
] オキサゾール-2-イルメチルアミン・トリフルオロ酢酸塩

融点 176.2-178.8℃。

【1049】

対応する出発原料を用い、実施例 205 と同様にして、実施例 207 ~ 実施例  
211 の化合物を製造した。

【1050】

実施例 207

(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ [2,1-b] オキサゾ  
ール-2-イルメチル) カルバミン酸 4-フルオロベンジルエステル

収率 25%、融点 200.4-202.1℃。

【1051】

実施例 208

(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ [2,1-b] オキサゾ  
ール-2-イルメチル) カルバミン酸エチルエステル

収率 26%、融点 182.5-183.4℃。

【1052】

実施例 209

(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ [2,1-b] オキサゾ  
ール-2-イルメチル) カルバミン酸 4-トリフルオロメトキシベンジルエス  
テル

収率 17%、融点 182.3-184.4℃。

【1053】

実施例 210

(6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ [2,1-b] オキサゾール-2-イ  
ルメチル) カルバミン酸 4-クロロベンジルエステル

収率 17%、融点 182.6-182.9℃。

【1054】

実施例 211

(6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチル)カルバミン酸4-フルオロベンジルエステル

収率 17%、融点 164.6-165.1℃。

【1055】

実施例 212

[3-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル]-N-メチル-カルバミン酸4-フルオロベンジルエステルの製造

2-クロロ-4-ニトロ-1H-イミダゾール (0.953 g、6.46ミリモル) 及び N-メチル-(2-メチル-2-オキシラニルメチル)カルバミン酸4-フルオロベンジルエステル (1.964 g、7.75ミリモル) をエタノール 20 ml に溶解し、酢酸ナトリウム (0.583 g、7.11ミリモル) を加え、終夜加熱還流した。エタノールを減圧濃縮し、残渣に酢酸エチル及び水を加えて抽出した。硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過後、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル=1/1) で精製することにより、無色油状物の [3-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル]-N-メチル-カルバミン酸4-フルオロベンジルエステル (1.683 g、収率 65%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.17 (3H, s), 3.06 (3H, s), 3.25 (1H, d,  $J=14.7\text{ Hz}$ ), 3.51 (1H, d,  $J=14.7\text{ Hz}$ ), 4.00 (2H, s), 5.12 (2H, s), 6.95-7.09 (2H, m), 7.27-7.41 (2H, m), 8.07 (1H, s)。

【1056】

N-メチル-(2-オキシラニルメチル)カルバミン酸4-フルオロベンジ

ルエステルを用い、実施例 212 と同様にして、実施例 213 の化合物を製造した。

**【1057】**

## 実施例 213

[3-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル)-2-ヒドロキシプロピル]-N-メチルカルバミン酸 4-フルオロベンジルエステル

収率 51%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

3.04 (3H, s), 3.27-3.55 (2H, m), 3.73-4.23 (4H, m), 5.11 (2H, s), 7.00-7.14 (2H, m), 7.27-7.41 (2H, m), 7.96 (1H, s)。

**【1058】**

## 実施例 214

N-メチル-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチル)カルバミン酸 4-フルオロベンジルエステルの製造

実施例 212 で製造した [3-(2-クロロ-4-ニトロイミダゾール-1-イル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル]-N-メチルカルバミン酸 4-フルオロベンジルエステル (1.683 g、4.20 ミリモル) を 1,4-ジオキサン 30 ml に溶解し、水素化ナトリウム (0.185 g、4.62 ミリモル) を加え、1 時間室温で攪拌した後、7 時間加熱還流した。溶媒を減圧留去し、残渣に水を加え析出物を濾取した。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/アセトン=2/1) で精製した。得られた固体を n-ヘキサン及び酢酸エチルの混合溶媒で洗浄し、濾取後、減圧乾燥することにより、無色固体の N-メチル-(2-メチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]オキサゾール-2-イルメチル)カルバミン酸 4-フルオロベンジルエステル (0.381 g、収率 25%) を得た。

融点 168.9-169.9℃。

**【1059】**